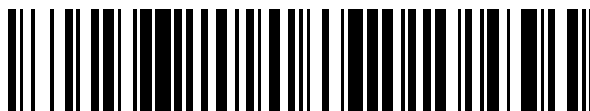


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 339**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2011 PCT/GB2011/052484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO2012080735**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 11804756 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2651417**

54 Título: **Derivados de pirrolopirimidina inhibidores de ASK1**

30 Prioridad:

16.12.2010 US 423865 P

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

16.06.2017

73 Titular/es:

**CALCHAN LIMITED (100.0%)
90 High Holborn
London, WC1V 6XX , GB**

72 Inventor/es:

**WITTY, DAVID R.;
NORTON, DAVID;
TIERNEY, JASON PAUL;
LORTHIOIR, GHISLAINE;
SIME, MAIRI y
PHILPOTT, KAREN LOUISE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 617 339 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).

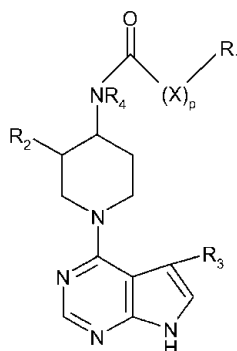
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolopirimidina inhibidores de ASK1

Esta invención se refiere a derivados de pirrolopirimidina y su uso como productos farmacéuticos.

- 5 La quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) es un Ser/Thr quinasa expresada de modo ubicuo en la vía de señalización de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) que induce respuestas a estímulos de estrés, que incluyen moléculas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y lipopolisacáridos (LPS), estrés endoplásmico, estrés oxidativo, estrés genotóxico, radicales libres, el ligando Fas y la sobrecarga de calcio (Takeda K. *et al.* (2008), *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 248, pp. 199-225; Nagai H. *et al.* (2007), *J. Biochem. Mol. Biol.*, 40, pp. 1-6).
- 10 ASK1 es una de una serie de MAP quinasa quinasa quinasa (MAP3K) que realizan la señalización a través de MAP quinasa quinasa (MKK). En el caso de la señalización de ASK1, MKK3 y MKK6 activan la vía de p38, y MKK4 y MKK7 activan la vía de JNK (Davis R.J. (2000), *Cell*, 103, pp. 239-252; Ichijo H. *et al.* (1997), *Science*, 275, pp. 90-94). Por tanto, los inhibidores de ASK1 poseen el potencial de suprimir las vías de señalización a través de p38 y de JNK.
- 15 El uso de la proteína de fusión del receptor de TNF soluble:Fc Enbrel (etanercept) ha demostrado ser eficaz en la clínica para el dolor inflamatorio y también en modelos preclínicos de dolor neuropático (Hao S. *et al.* (2007), *Gene Therapy*, 14, pp. 1010-1016), lo cual implica que TNF- α es un mediador clave en la respuesta de dolor. La IL-6 es un mediador corriente abajo clave de la señalización de TNF- α y existen pruebas clínicas que apoyan a la terapia anti-IL-6 como una estrategia terapéutica válida para la artritis reumatoide (Roche ha publicado resultados de fase III positivos para actemra/tocilizumab en mayo de 2008).
- 20 Una serie de células que no poseen ASK1 funcional (aisladas a partir de ratones con ASK1 inactivada o después de un silenciamiento de genes) son resistentes a la apoptosis inducida por TNF- α (Tobiume K., *et al.* (2001), *EMBO Rep.*, 2, pp. 222-228). Por tanto, ASK1 es crucial en la vía del TNF- α y apoya la hipótesis de que la alteración de la vía de señalización de TNF- α a través de la inhibición de ASK1 conduciría a efectos beneficiosos corriente abajo, tal como el alivio del dolor. Existen pruebas contundentes que relacionan la activación de p38 y/o JNK con la producción de mediadores proinflamatorios y la posterior respuesta de dolor (Ji R.-R. y Suter M.R. (2007), *Molecular Pain*, 3, pp. 33-41; Cheng H.T. *et al.* (2008), *Neuroscience*, 155, pp. 948-958; Ji R.-R. y Gao Y.-J. (2008), *Neurosci. Lett.*, 437, pp. 180-183). Una activación de ASK1 puede conducir a la activación de ambos p38 y JNK, y la inhibición de ASK1 tiene el potencial de ser más poderosa que los inhibidores de p38 por sí solos y, puesto que se encuentra en una posición superior en la cascada de señalización, puede limitar la probabilidad de que se produzcan problemas no deseados.
- 25 El documento WO08/016131 describe inhibidores de ASK1 heterocíclicos condensados para su uso en el tratamiento de la diabetes y enfermedades inflamatorias. El documento WO04/048565 describe un péptido nuevo que posee actividad ASK1 que puede resultar útil para el tratamiento del cáncer y enfermedades degenerativas. Los documentos WO2009/123986 y WO2009/027283 describen ambos inhibidores de ASK1. El documento WO2008/075172 describe derivados de nicotinamida como inhibidores de h-pgd y su uso para tratar enfermedades mediadas por la prostaglandina d2. El documento WO01/39777 describe compuestos específicos de los receptores de adenosina a1, a2a, y a3 y sus usos. El documento EP 2058309 describe compuestos heterocíclicos condensados.
- 30 La presente invención describe una serie de derivados de pirrolopirimidina que son inhibidores de la ASK1 quinasa y que pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos en los que es necesario un inhibidor de ASK1, por ejemplo, el dolor o la inflamación.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

X es $(\text{CH}_2)_m$ o CH_2O , en la que m es 1 o 2;

p es 0 o 1;

5 R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, en la que el grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, en la que R_5 y R_6 son independientemente H o alquilo(C_{1-4}), y n es 0 o 1, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidin(alquilo(C_{1-4})), morfolin(alquilo(C_{1-4})), piperidin(alquilo(C_{1-4})), pirrolidin(alcoxi(C_{1-4})), morfolin(alcoxi(C_{1-4})), piperidin(alcoxi(C_{1-4})), en la que dichos grupos pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con halógeno o alquilo(C_{1-4}), con la condición de que cuando R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros, y dichos fenilo o grupo heteroarilo de 6 miembros presentan un sustituyente en el átomo en la posición para, dicho sustituyente se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, metoxi, halógeno o $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, en la que R_5 y R_6 son metilo;

R_2 es H, metoxi, etoxi o CH_2OCH_3 ;

15 R_3 es H, alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), halógeno, ciano, furanilo o pirazolilo, en la que pirazolilo está opcionalmente sustituido con 1 grupo metilo;

R_4 es H o alquilo(C_{1-4});

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, R_1 es fenilo no sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo.

En una realización, R_1 es fenilo no sustituido. En una realización alternativa, R_1 es fenilo que está sustituido en las posiciones 2 y 6 con metilo.

En una realización, p es 0.

En una realización, p es 1.

25 En una realización, p es 1 y X es metilo o metoxi.

En una realización, p es 1 y R_1 es fenilo no sustituido.

En una realización, R_1 es fenilo sustituido con alquilo(C_{1-4}) o alcoxi(C_{1-4}). En otra realización, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con metilo o metoxi.

30 En una realización, R_1 es fenilo sustituido con $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, en la que R_5 y R_6 son independientemente H, y n es 0 o 1.

En una realización, R_1 es fenilo sustituido con pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidin(alquilo(C_{1-4})), morfolin(alquilo(C_{1-4})), piperidin(alquilo(C_{1-4})), pirrolidin(alcoxi(C_{1-4})), morfolin(alcoxi(C_{1-4})), piperidin(alcoxi(C_{1-4})), halopirrolidiniletoxi o dihalopirrolidiniletoxi. En otra realización, R_1 es fenilo sustituido con pirrolidiniletoxi, morfoliniletoxi, fluoropirrolidiniletoxi o difluorpirrolidiniletoxi.

35 En una realización, R_1 es piridinilo sustituido con alquilo(C_{1-4}) o alcoxi(C_{1-4}). En otra realización, R_1 es piridinilo opcionalmente sustituido con metilo o metoxi.

En una realización, R_1 es isoxazolilo sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C_{1-4}). En otra realización, R_1 es isoxazolilo sustituido con 1 o 2 grupos metilo.

40 En una realización, R_1 es imidazolilo sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C_{1-4}). En otra realización, R_1 es imidazolilo sustituido con 1 o 2 grupos metilo.

En una realización, R_4 es H. En otra realización, R_4 es metilo.

En una realización, R_2 es H.

En una realización, R_3 es metilo.

En una realización, R_2 es metoxi o metoximetilo.

45 En una realización, R_1 es fenilo, R_2 es H, y R_3 es metilo. En otra realización, R_1 es fenilo, R_2 es H, R_3 es metilo, R_4 es H, y p es 0.

Para evitar dudas, los grupos sustituyentes pirrolidin(alquilo(C₁₋₄)) o pirrolidin(alcoxi(C₁₋₄)), y sus equivalentes de morfolinilo y piperidinilo, están unidos al fenilo o heteroarilo a través del resto alquilo o alcoxi.

5 Cuando el compuesto contiene un grupo alquilo(C₁₋₄), tanto por sí solo como formando parte de un grupo más grande, por ejemplo, alcoxi(C₁₋₄), el grupo alquilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, o sus combinaciones. Los ejemplos de alquilo(C₁₋₄) son metilo o etilo. Un ejemplo de un grupo alquilo ramificado es metiletilo. Un ejemplo de un alquilo cíclico es ciclopropilo. Un ejemplo de alcoxi(C₁₋₄) es metoxi.

Los ejemplos de alcoxi(C₁₋₄) incluyen metoxi y etoxi.

Los ejemplos de alqueno(C₂₋₄) incluyen etenilo y n-propenilo.

Halógeno o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

10 Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de los grupos y sustituyentes descritos e indicados en concreto anteriormente.

En una realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

N-[1-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

3-(metiloxi)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

15 3-(dimetilamino)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

4-(dimetilamino)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

2-(dimetilamino)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

3-[(dimetilamino)metil]-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

3-(1-pirrolidinil)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

20 3-(4-morfolinil)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-2-piridincarboxamida;

*N*1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-piridincarboxamida;

*N*1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

2-metil-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

25 *N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridazincarboxamida;

N-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida;

2-(metiloxi)-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

5-metil-*N*-[1-(1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-isoxazolcarboxamida;

N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

30 *N*-[1-(5-etil-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-[5-(1-metiletenil)-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-[5-(1-metiletil)-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-2-piridincarboxamida;

6-metil-*N*-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-piridincarboxamida;

35 2-(metiloxi)-*N*-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

3-(metiloxi)-*N*-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

2-metil-*N*-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

2-metil-*N*-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

- 3,5-dimetil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-isoxazolcarboxamida;
 N-[1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-metil-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 2,6-dimetil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
- 5 N-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 1-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-1H-imidazol-5-carboxamida;
 N-[3-(metiloxi)-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;
 N-[1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-N-metil-4-piridincarboxamida;
- 10 N-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida;
 N-[1-[5-(3-furanil)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida;
 N-[3-[(metiloxi)metil]-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]benzamida;
 N-[1-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
- 15 N-[1-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-[[2-(4-morfolinil)etil]oxi]benzamida;
 3-[[2-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]etil]oxi]-N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 3-[[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi]-N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 3-[[2-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]etil]oxi]-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
- 20 2-(feniloxi)-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]acetamida; y
 2-fenil-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]acetamida;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) que es N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida (E17), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 Se apreciará que, para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas en Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977), 66, pp. 1-19. Estas sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, y ácidos orgánicos,
- 30 por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico. Pueden emplearse otras sales, por ejemplo, oxalatos o formiatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), y estas se incluyen dentro del alcance de esta invención.
- Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye, en su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.
- 35 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si están en forma cristalina, pueden estar opcionalmente solvatados, por ejemplo, en forma del hidrato. Esta invención incluye, dentro de su alcance, los solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos), así como los compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua).
- 40 Se entenderá que la invención incluye los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y que estos se incluyen dentro del alcance de la invención.

Tal como se emplea en la presente, un "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster o sal de dicho éster de un compuesto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptable que, tras su administración al receptor, es capaz de proporcionar (de modo directo o indirecto) un compuesto de fórmula (I), o uno de sus restos o metabolitos activos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser aquirales o enantiómeros *R* o *S*. Cuando están presentes otros centros quirales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye, dentro de su alcance, todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo sus mezclas. Las diferentes formas isómeras pueden separarse o resolverse por medio de métodos convencionales, o cualquier isómero concreto puede obtenerse por medio de métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquiera de las formas tautómeras, o sus mezclas.

La presente invención también incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I) excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra con más frecuencia en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I o ^{125}I .

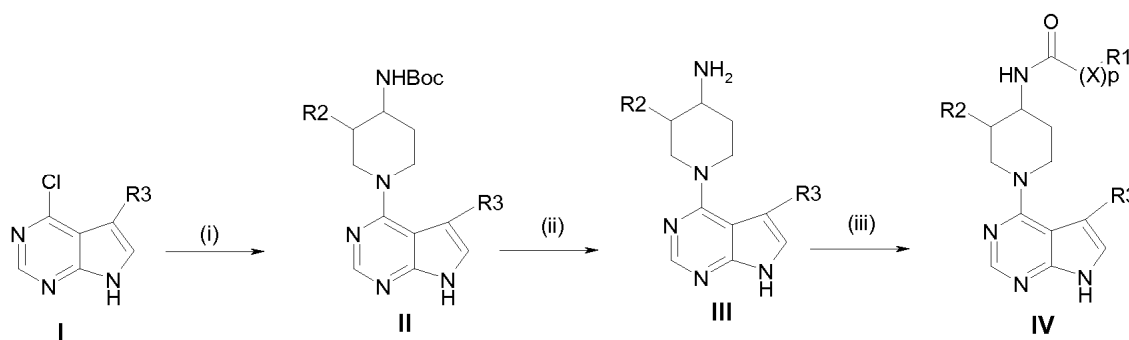
Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular del sustrato y/o fármaco. Los isótopos tritiados, concretamente ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por la facilidad de su preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones).

Puesto que los compuestos de fórmula (I) están previstos para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá con facilidad que cada uno se proporcionará preferiblemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% pura, de modo más adecuado al menos 75% pura, y preferiblemente al menos 85%, en especial al menos 98% pura (los porcentajes se indican en una base de peso en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden utilizarse para preparar las formas más puras empleadas en las composiciones farmacéuticas.

25 Esquemas

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus derivados. Los siguientes esquemas 1 a 13 son ejemplos de esquemas sintéticos que pueden emplearse para sintetizar los compuestos de la invención. En los siguientes esquemas, los grupos reactivos pueden protegerse con grupos protectores y desprotegerse según técnicas bien establecidas.

30 Esquema 1

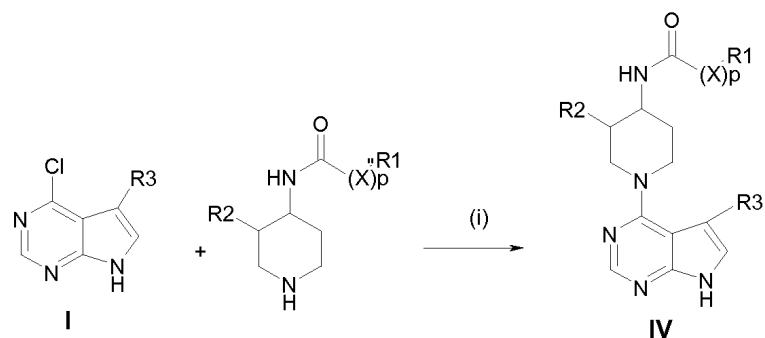


(i) Condición A: EtOH, 130 °C; condición B: DIPEA, NMP, 150 °C

(ii) Condición A: TFA, TA; condición B: HCl 4 M en dioxano, TA

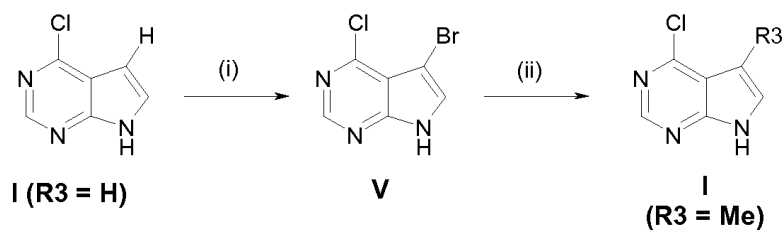
(iii) Condición A: R1(X)pCOCl, N-metilmorfolina, DMF, TA; condición B: R1(X)pCO₂H, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, TA; condición C: R1(X)pCO₂H, EDC, HOAt, DMF, TA; condición D: R1(X)pCO₂H, EDC, HOAt, DIPEA, DCM, TA; condición E: R1(X)pCOCl, PS-morfolina, DMF, TA; condición F: R1(X)pCOCl, DIPEA, DCM, TA

Esquema 2



(i) Condición : EtOH, 130-150 °C; condición B: DIPEA, NMP, 150-180 °C

Esquema 3

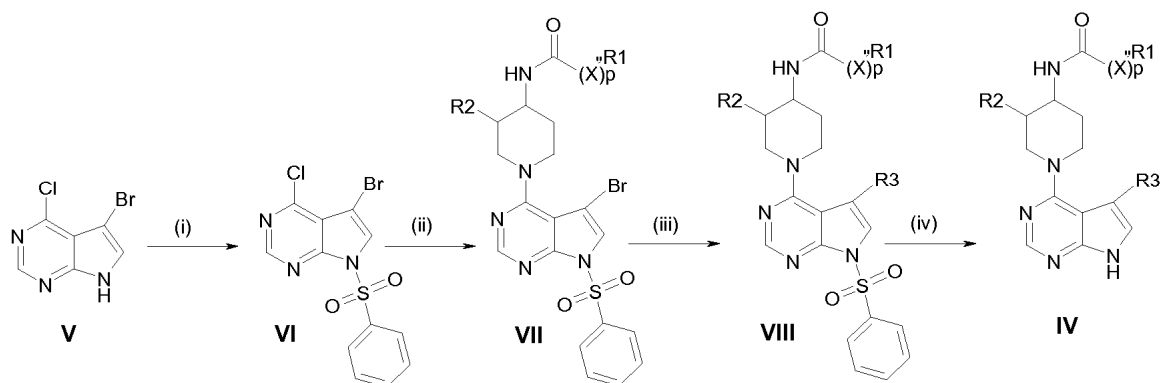


5

(i) NBS, DMF, TA

(ii) nBuLi 2,5 M, CH₃-I, THF, -78 °C

Esquema 4



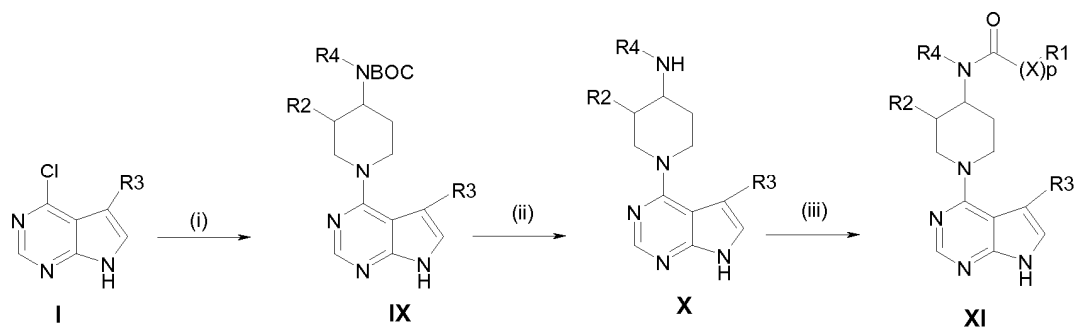
10 (i) PhSO₂Cl, HNa, DMF, 0 °C

(ii) amina, DIPEA, NMP, 150 °C

(iii) Condición A: ZnEt₂ (1 M en THF), PdCl₂dppf, dioxano, 100 °C; condición B: 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletetil)-2,3,2-dioxaborolano, Na₂CO₃, DME/H₂O, PdCl₂(PPh₃)₂, 100 °C; condición C: primera condición B, después Pd/C, H₂, EtOH, TA; condición D, no etapa (iii)

15 (iv) Cs₂CO₃, MeOH/THF, TA

Esquema 5



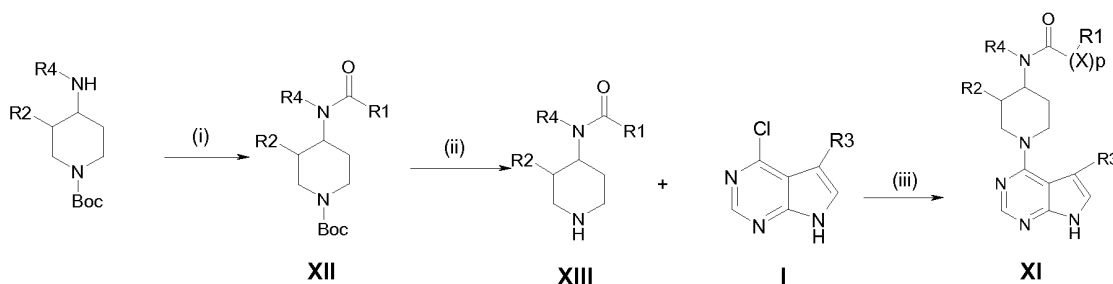
Condición : EtOH, 130 °C; condición B: DIPEA, NMP, 150 °C

(i)

(ii) Condición A: TFA, TA; condición B: HCl 4 M en dioxano, TA

- 5 (iii) Condición A: R1(X)pCOCl, N-metilmorfolina, DMF, TA; condición B: R1(X)pCO₂H, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, TA; condición C: R1(X)pCO₂H, EDC, HOAt, DMF, TA; condición D: R1(X)pCO₂H, EDC, HOAt, DIPEA, DCM, TA; condición E: R1(X)pCOCl, PS-morfolina, DMF, TA; condición F: R1(X)pCOCl, DIPEA, DCM, TA

Esquema 6

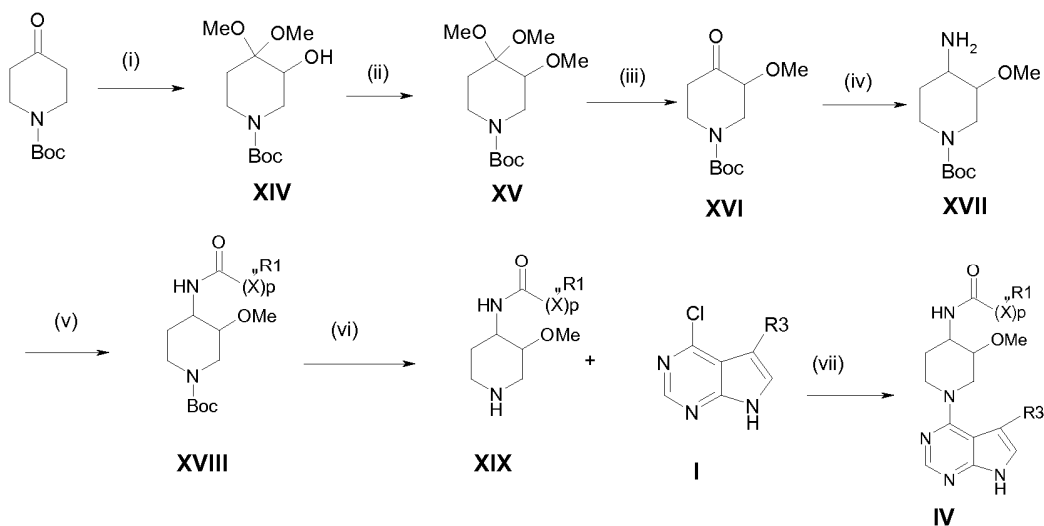


- 10 (i) R1(X)pCO₂H, HATU, Et₃N, DCM, TA

(ii) TFA, DCM, TA

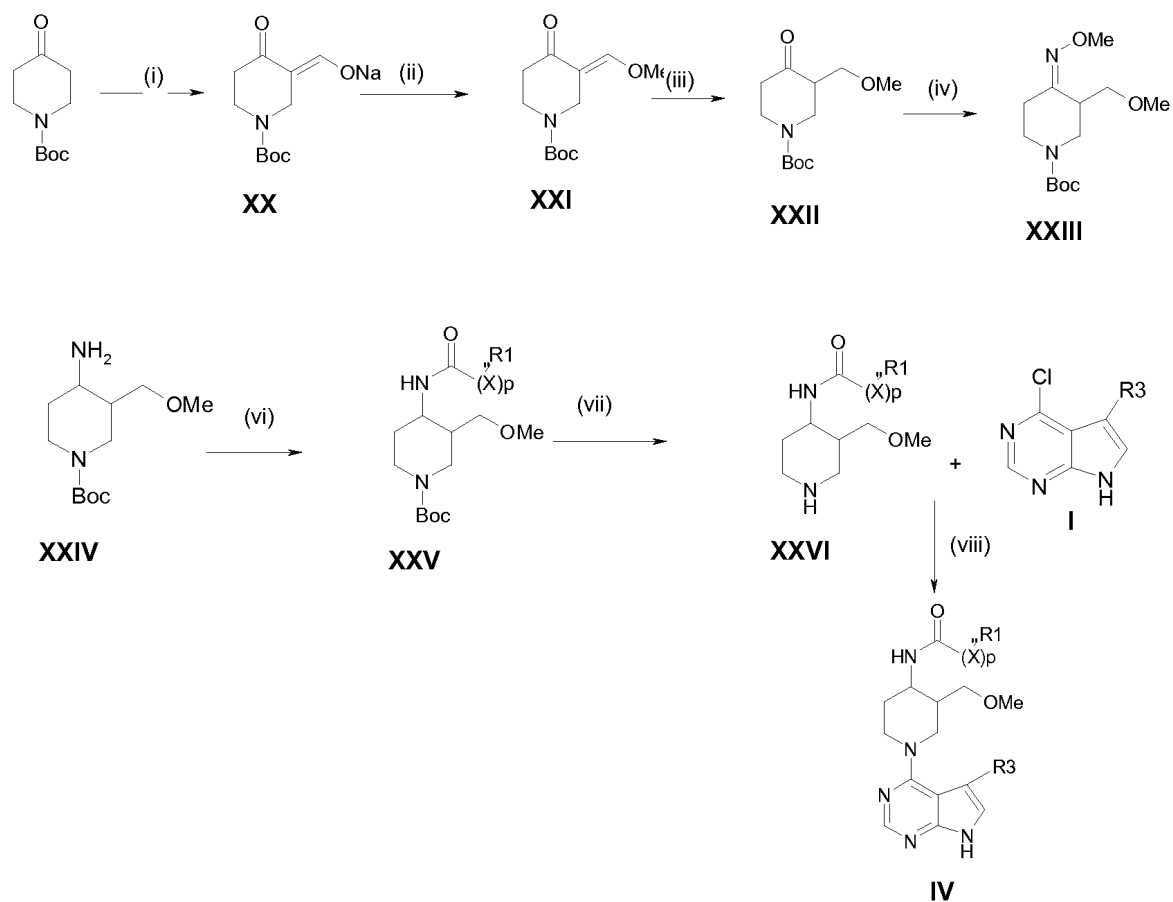
(iii) Condición A: EtOH, 130-150 °C; condición B: DIPEA, NMP, 150-180 °C

Esquema 7



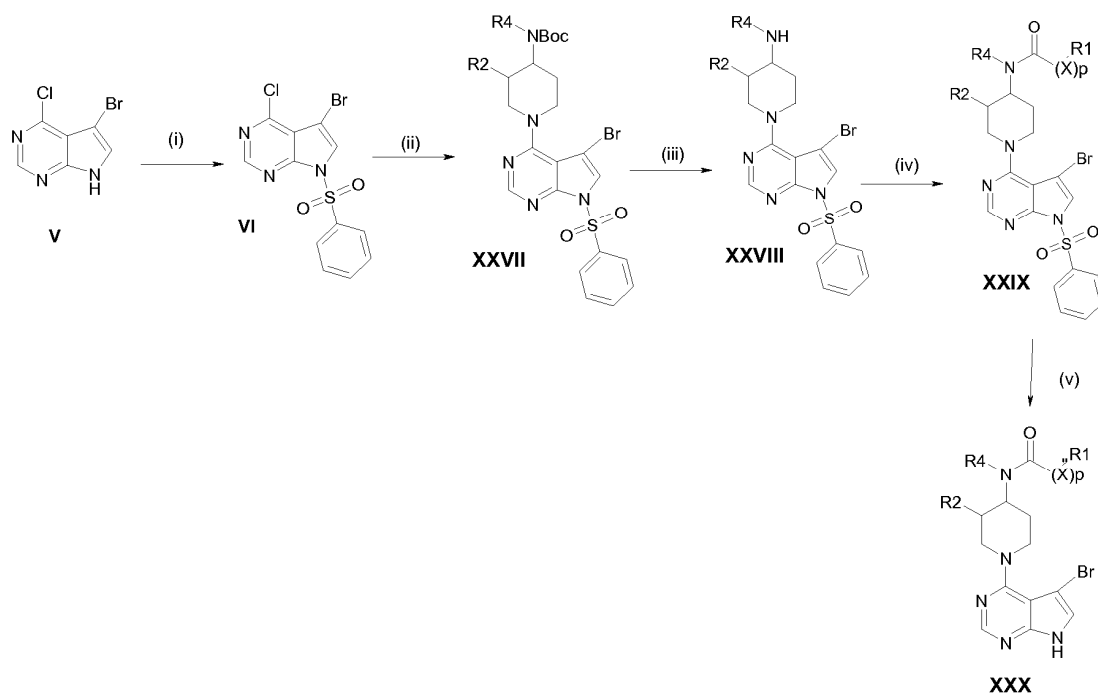
- i) KOH, MeOH, I₂, 0 °C a TA
- ii) KOtBu, MeI, THF, 0 °C a TA
- iii) HCl en 1,4-dioxano, 50 °C
- iv) NaCNBH₄, acetato de amonio, MeOH, TA
- 5 v) R1(X)pCOCl, Et₃N, DCM, TA
- vi) HCl en 1,4-dioxano, TA
- vii) Condición A: EtOH, 130-150 °C; condición B: DIPEA, NMP, 150-180 °C

Esquema 8



- 10 i) Na, Et₂O, EtOH, formiato de etilo, 5 °C
- ii) K₂CO₃, Me₂SO₄, acetona, 65 °C
- iii) Pd al 5%/C, MeOH, H₂
- iv) hidroxilamina HCl, EtOH, 78 °C
- v) H₂, níquel-Raney, MeOH
- 15 v) R1(X)pCOCl, Et₃N, DCM, TA
- vi) HCl en 1,4-dioxano, TA
- vii) Condición A: EtOH, 130-150 °C; condición B: DIPEA, NMP, 150-180 °C

Esquema 9



(i) PhSO₂Cl, HNa, DMF, 0 °C

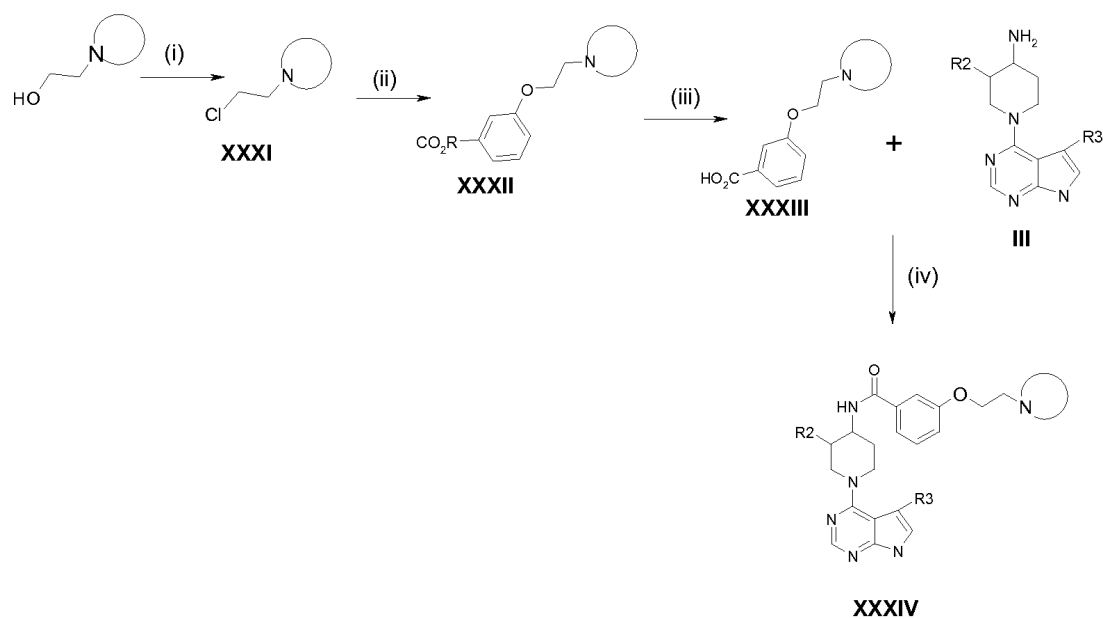
(ii) amina, DIPEA, NMP, 150 °C

5 (iii) HCl 4 M en 1,4-dioxano, TA

(iv) R¹(X)_pCO₂H, HATU, DMF, DIPEA, TA

(v) Cs₂CO₃, MeOH/THF, TA

Esquema 10



Condiciones:

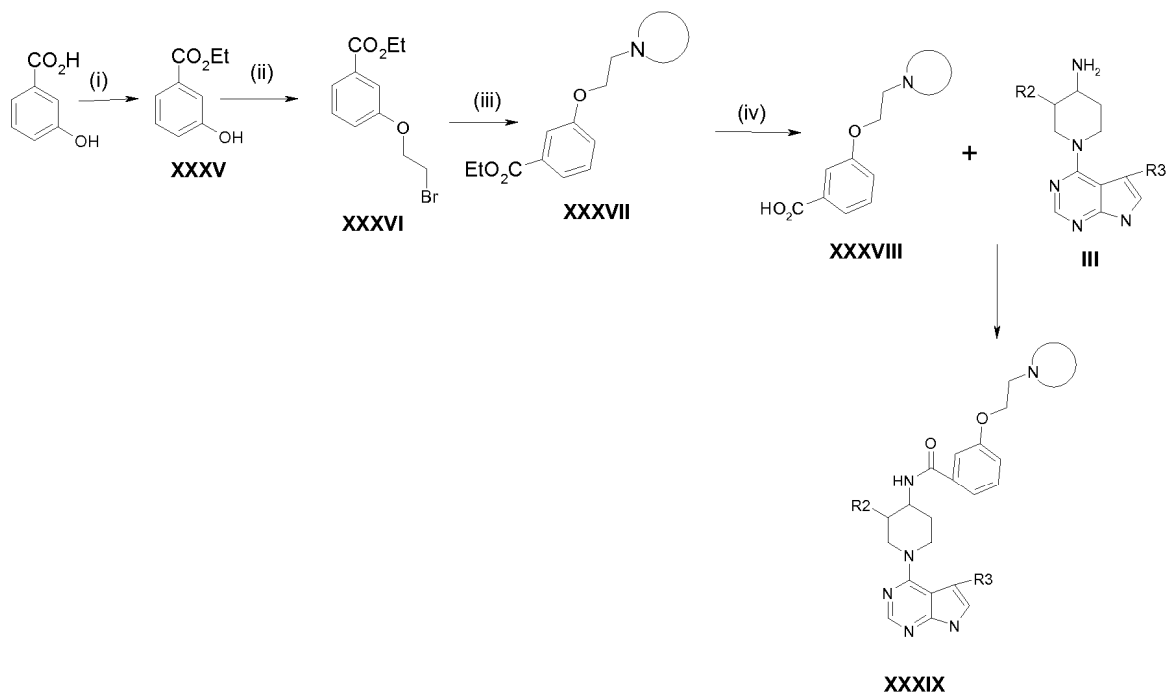
(i) SOCl_2 , CHCl_3 , reflujo

(ii) 3-hidroxibenzoato de metilo, KI , K_2CO_3 , acetona, reflujo

(iii) NaOH , MeOH , H_2O , reflujo

5 (iv) 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, N-metilmorfolina, MeCN , $0\text{ }^\circ\text{C}$ a TA

Esquema 11



Condiciones:

(i) EtOH , H_2SO_4 , reflujo

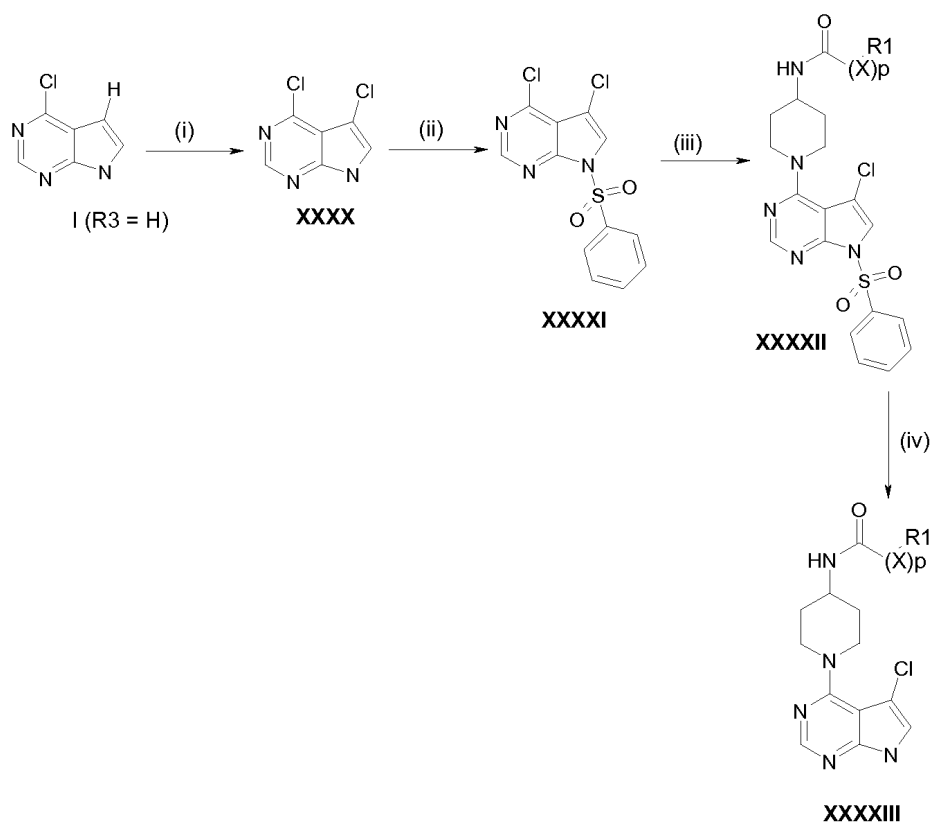
10 (ii) 1,2-dibromoetano, K_2CO_3 , acetonitrilo, $60\text{ }^\circ\text{C}$

(iii) amina, K_2CO_3 , acetonitrilo, $60\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$

(iv) condiciones A: HCl , $100\text{ }^\circ\text{C}$; condiciones B: LiOH , MeOH , H_2O , $80\text{ }^\circ\text{C}$

(v) EDC , HOBT , NMP , DIPEA , DCM , TA

Esquema 12



Condiciones:

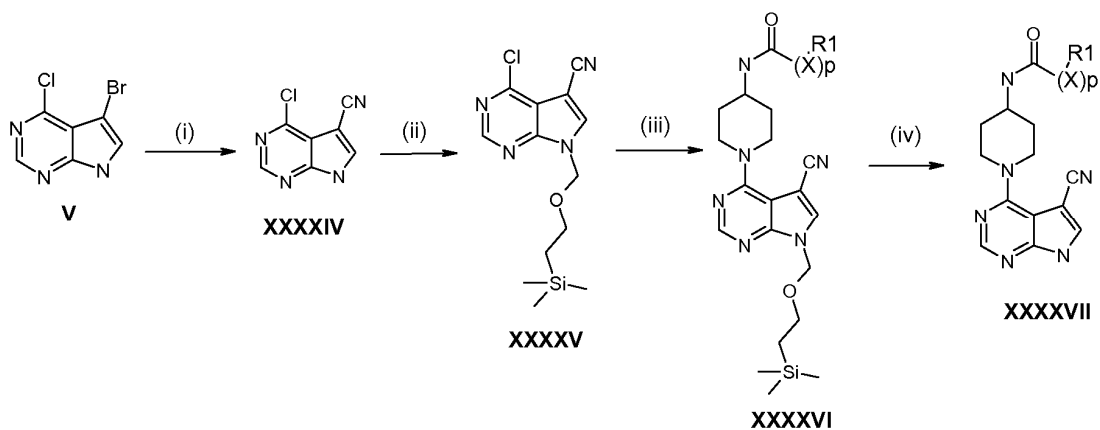
(i) NCS, DCM, TA, después 60 °C

5 (ii) NaH (al 60% en p/p en aceite mineral), cloruro de fenilsulonilo, DMF, 0 °C

(iii) amina, NMP, DIPEA, TA

(iv) NaOMe, MeOH, 75 °C

Esquema 13



10 Condiciones:

(i) nBu-Li, THF, cloruro de 4-metilbencensulfonilo, -78 °C hasta TA

(ii) K_2CO_3 , {2-[(clorometil)oxi]etil}(trimetil)silano, DMF, TA

(iii) N-4-piperidinilbenzamida, DIPEA, NMP, 120 °C

(iv) $LiBF_4$, MeCN, 80 °C

5 Los expertos en la técnica entenderán que ciertos compuestos de la invención pueden convertirse en otros compuestos de la invención según métodos químicos convencionales.

Los materiales de partida para su uso en los esquemas están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse según métodos conocidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas de modo convencional a través de una reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

10 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno en los que sea necesario una ASK1 humana.

15 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para el tratamiento o la profilaxis del dolor, por ejemplo, dolor articular crónico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil), incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de las articulaciones; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y de cuello; esguinces y torceduras; dolor neuropático; dolor simpáticamente mantenido; miositis; dolor asociado con el cáncer y la fibromialgia; dolor asociado con la migraña; dolor asociado con la gripe u otras infecciones víricas, tales como el
20 resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos del intestino funcionales, tales como dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor posoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

25 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor neuropático y los síntomas asociados con él. Los síntomas del dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; y dolor que resulta de traumatismos físicos, amputación, cáncer, toxinas, neuropatía inducida por quimioterapia o trastornos inflamatorios crónicos. Los síntomas del dolor neuropático incluyen dolor lacinante y punzante espontáneo o dolor de quemazón continuo. Además, se incluye el dolor asociado con sensaciones que normalmente no son dolorosas, tales como "sensación
30 de agujas clavándose" (parestias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuado después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

35 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de la inflamación, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, otras quemaduras, eccema, dermatitis, psoriasis); enfermedades oftálmicas, tales como glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis y de lesiones agudas en el tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis); trastornos pulmonares (por ejemplo, asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de reflujo gastrointestinal, diarrea, estreñimiento); trasplante de órganos; otros trastornos con un componente inflamatorio, tales como artritis reumatoide, enfermedad vascular, esteatohepatitis, migraña, periarteritis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome
45 nefrótico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis, isquemia miocárdica, pirexia, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tendinitis, bursitis, y síndrome de Sjogren.

50 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión o la isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; estados de choque asociados con una disminución notable en la presión arterial (por ejemplo, choque séptico); hipertrofia cardíaca, fibrosis ventricular, remodelación miocárdica y aterosclerosis.

55 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas y la neurodegeneración, tales como demencia, en particular demencia degenerativa (que incluye demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ALS y enfermedad de las neuronas motoras); demencia vascular (que incluye demencia tras múltiples infartos); así como demencia asociada con

lesiones que ocupan el espacio intracraneal; traumatismos; infecciones y trastornos relacionados (que incluyen infección por VIH); metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia en vitaminas; y deterioro cognitivo suave asociado con el envejecimiento, en particular deterioro de la memoria asociado con la edad.

5 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de la degeneración neuronal subyacente en enfermedades neurodegenerativas (que incluyen neuropatías periféricas, retinopatías, glaucoma, degeneración macular, enfermedad de las neuronas motoras, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, corea de Huntington, accidentes cerebrovasculares, isquemia cerebral y lesiones traumáticas del cerebro).

10 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurológicos y pueden ser útiles como agentes neuroprotectores. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la neurodegeneración después de un accidente cerebrovascular, parada cardíaca, bypass pulmonar, lesiones traumáticas en el cerebro, lesiones en la médula espinal o similares.

15 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento de complicaciones de la diabetes de tipo 1 (por ejemplo, microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, cardiomiopatía diabética, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis, así como trastornos del metabolismo de las grasas que pueden estar asociados con la diabetes o la obesidad, por ejemplo, esteatosis hepática.

20 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres, por ejemplo, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer gástrico, liposarcoma y cánceres provocados por estreses oxidativos, por ejemplo, mielopatía espondilótica cervical.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, por ejemplo, las indicaciones de dolor mencionadas anteriormente, o una enfermedad o trastorno mencionados anteriormente.

25 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del dolor, por ejemplo, las indicaciones de dolor mencionadas anteriormente, o una enfermedad o trastorno mencionados anteriormente.

30 Para su uso en terapia, los compuestos de la invención habitualmente se administran como una composición farmacéutica. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse por medio de cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas se adaptarán en consecuencia.

35 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son activas cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, como jarabes, suspensiones, emulsiones, comprimidos, cápsulas o pastillas para chupar.

40 Una formulación líquida consistirá, en general, de una suspensión o una disolución del ingrediente activo en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso, tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente suspensor, un agente conservante, aromatizante y/o colorante.

Puede prepararse una composición en forma de un comprimido empleando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados que se emplean habitualmente para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

45 Puede prepararse una composición en forma de una cápsula empleando procedimientos de encapsulación habituales, por ejemplo, puede prepararse gránulos que contengan el ingrediente activo empleando vehículos convencionales y después introducirlos en una cápsula de gelatina dura; como alternativa, puede prepararse una dispersión o una suspensión empleando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y la dispersión o la suspensión después puede introducirse en una cápsula de gelatina blanda.

50 Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o una suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso estéril o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la disolución puede liofilizarse y después reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para la administración nasal pueden formularse de modo conveniente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol generalmente comprenden una disolución o una suspensión fina del ingrediente activo en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y habitualmente se presentan en cantidades individuales o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede tomar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo atomizador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador desechable, tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosimétrica. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido, por ejemplo, aire, o un propelente orgánico, tal como un fluoroclorohidrocarburo o hidrofluorcarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de atomizadores de bomba.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un vehículo, tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal se encuentran, de modo conveniente, en forma de supositorios que contienen una base para supositorios convencional, tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches.

En una realización, la composición se encuentra en una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido, una cápsula o una ampolla.

La dosis del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, empleada en el tratamiento o la profilaxis de los trastornos o las enfermedades mencionados anteriormente variará de la forma habitual según el trastorno o la enfermedad concretos que se están tratando, el peso del sujeto y otros factores similares. Sin embargo, como regla general, las dosis unitarias adecuadas pueden contener del 0,1% al 100% en peso, por ejemplo, del 10 al 60% en peso del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener del 0% al 99% en peso, por ejemplo, del 40% al 90% en peso del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1000 mg, por ejemplo, de 1,0 mg a 500 mg del material activo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo, de 100 mg a 400 mg del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto empleada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la manera habitual según la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, de modo más adecuado de 1,0 a 500 mg, y estas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez diaria, por ejemplo, dos o tres veces diarias. Esta terapia puede extenderse durante una serie de semanas o meses.

Los compuestos de la invención pueden identificarse y caracterizarse empleando procedimientos y ensayos de selección que incluyen, por ejemplo, ensayos de actividad y ensayos funcionales.

Un ejemplo de un ensayo que puede utilizarse para caracterizar compuestos que inhiben la actividad de ASK1 es un ensayo que emplee la tecnología IMAP™. En este método se mide la actividad ASK1 en un ensayo de polarización de fluorescencia basada en la afinidad de iones metálicos inmovilizados (IMAP™ FP), que mide el grado de fosforilación de un sustrato peptídico marcado con fluorescencia. La tecnología IMAP™ se basa en la unión de alta afinidad del fosfato a altas concentraciones de sales por un metal inmovilizado (M^{III}). El "reactivo de unión" de IMAP™ se compleja con los grupos fosfato sobre el fosfopéptido generado por la reacción quinasa. La unión provoca un cambio en la velocidad del movimiento molecular del péptido, que produce un aumento en la polarización de fluorescencia (FP) observada. Por tanto, la inhibición de la actividad se observa como una disminución en la señal de FP debido a la falta de fosfopéptido.

Otro ejemplo de un ensayo de actividad es el ensayo AlphaLISA® (Eglen R.M. *et al.* (2008), *Curr. Chem. Genomics*, 1, p. 2). En este ensayo se determina la actividad ASK1 midiendo el grado de fosforilación de un sustrato de proteína (por ejemplo, MKK4 o MKK7). La tecnología AlphaLISA® se basa en la unión de un sustrato a dos tipos de esferas: aceptora y donadora. La unión a una esfera se produce a través del marcador de la proteína sustrato. La unión de la segunda esfera es a través de la unión fosfoespecífica de un anticuerpo al fosfosito del sustrato. Esto forma un "sandwich", con lo que las esferas aceptora y donadora se acercan mucho entre sí. Cuando las esferas donadoras son excitadas por la luz en el intervalo de 680 nm, se libera un oxígeno singulete que provoca la emisión de luz de la aceptora en el intervalo de 620 nm, la cual puede ser detectada en un lector adecuado.

Un ensayo de unión adecuado para determinar la actividad ASK1 es un ensayo de unión de ligando de polarización de fluorescencia (FP). Como ejemplo, este ensayo puede implicar el uso de un inhibidor de quinasas promiscuo marcado con verde de rodamina, que puede emplearse como competidor.

La presente invención también proporciona inhibidores de ASK1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, por ejemplo, dolor articular crónico (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil), incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de las articulaciones; dolor musculoesquelético; dolor lumbar y de

5 cuello; esguinces y torceduras; dolor neuropático; dolor simpáticamente mantenido; miositis; dolor asociado con el cáncer y la fibromialgia; dolor asociado con la migraña; dolor asociado con la gripe u otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos del intestino funcionales, tales como dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor posoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; y dismenorrea.

10 En particular, los inhibidores de ASK1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o la profilaxis del dolor neuropático y los síntomas asociados con él. Los síntomas del dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; y dolor que resulta de traumatismos físicos, amputación, cáncer, toxinas, o trastornos inflamatorios crónicos. Los síntomas del dolor neuropático incluyen dolor lacinante y punzante espontáneo o dolor de quemazón continuo. Además, se incluye el dolor asociado con sensaciones que normalmente no son dolorosas, tales como "sensación de agujas clavándose" (parestias y disestesias), mayor sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), mayor sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, al frío o mecánica), sensación de dolor continuado después de la retirada de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

La invención también proporciona un inhibidor de ASK1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor, por ejemplo, las indicaciones de dolor mencionadas anteriormente.

20 La invención también proporciona el uso de un inhibidor de ASK1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del dolor, por ejemplo, las indicaciones de dolor mencionadas anteriormente.

25 Para su uso en terapia, los inhibidores de ASK1 habitualmente se administran como una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición que comprende un inhibidor de ASK1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas composiciones y sus métodos de administración, comprendiendo dichas composiciones un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se describieron anteriormente. Estas composiciones y métodos de administración también pueden utilizarse para otros inhibidores de ASK1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor, por ejemplo, las indicaciones de dolor mencionadas anteriormente.

30 Los inhibidores de ASK1 para su uso en el tratamiento del dolor, por ejemplo, las indicaciones de dolor mencionadas anteriormente, pueden ser identificados y caracterizados empleando procedimientos de selección, según se describió anteriormente.

35 A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que aparecen a continuación, se entenderá que, a menos que el contexto indique lo contrario, el término 'comprende' y sus variaciones, tales como 'que comprende' y 'comprendiendo' implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I), o sus sales. Las descripciones 1 a 54 ilustran la preparación de intermedios empleados para preparar los compuestos de fórmula (I), o sus sales.

40 En los procedimientos que aparecen a continuación, después de cada material de partida se proporciona generalmente una referencia a una descripción. Esto se proporciona simplemente como ayuda para el químico experto. El material de partida puede que no se haya preparado necesariamente según la descripción indicada.

Los rendimientos se calcularon suponiendo que los productos eran 100% puros, si no se indica lo contrario.

Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
Aza-HOBt	1-hidroxí-7-azabenzotriazol
45 BOC	t-butiloxicarbonilo
nBu-Li	n-butil litio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
DCM	Diclorometano
50 DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina

ES 2 617 339 T3

	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EA	Acetato de etilo
	EDC	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
5	e.e.	Exceso enantiomérico
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOAc	Acetato de etilo
	ETOH	Etanol
	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
10	HCl	Cloruro de hidrógeno
	H ₂ O	Agua
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
15	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
	LCMS	Cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas
	LiBF ₄	Tetrafluoroborato de litio
	MDAP	Cromatografía líquida de alta resolución autopreparativa dirigida a masas
	MeCN	Acetonitrilo
20	MeOH	Metanol
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
	Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
25	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NH ₃	Amoníaco
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
30	NH ₄ HCO ₃	Bicarbonato de amonio
	NMP	1-metil 2-pirrolidinona
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	Pd/C	Paladio sobre carbono
	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II); complejo con diclorometano
35	Pet Eth	Éter de petróleo
	Pol-NMM	Morfolina sobre un soporte de polímero

- SCX-2 Adsorbente a base de sílice con un grupo funcional ácido propilsulfónico unido de forma química
- Si-NH₂ Adsorbente a base de sílice con un grupo funcional ácido aminopropilo unido de forma química
- 5 TEA Trietilamina
- TFA Ácido trifluoroacético
- THF Tetrahidrofurano
- HPLC automática dirigida a masas
- 10 Cuando resultó pertinente, se realizó una purificación mediante HPLC automática dirigida a masas empleando los siguientes aparatos y condiciones: Hardware:
- Módulo de gradiente binario Waters 2525
 - Bomba de constitución Waters 515
 - Módulo de control de bomba Waters
 - Recolector de inyección Waters 2767
- 15 · Gestor de fluidos de columna Waters
- Detector de matriz de fotodiodos Waters 2996
 - Espectrómetro de masas Waters ZQ
 - Recolector de fracciones Gilson 202
 - Recolector de desechos Gilson Aspec
- 20 Software: Waters MassLynx versión 4 SP2
- Columna: las columnas empleadas fueron Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (a pequeña escala), y 30 mm x 100 mm (a gran escala). El tamaño de partícula de la fase estacionaria fue de 5 µm.
- Método ácido:*
- Disolventes:*
- 25 A: Disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%
- B: Disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%
- Disolvente de constitución = metanol:agua 80:20
- Disolvente de enjuagado de la aguja = metanol
- Métodos:*
- 30 Se emplearon cinco métodos dependientes del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Están constituidos por un tiempo de ensayo de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos, seguido de una etapa de enjuagado de la columna y reequilibrio de 3,5 minutos.
- A gran/pequeña escala 1,0-1,5 (HPLC), 0,4-0,6 (UPLC) = 5-30% de B
- A gran/pequeña escala 1,5-2,2 (HPLC), 0,6-0,9 (UPLC) = 15-55% de B
- 35 A gran/pequeña escala 2,2-2,9 (HPLC), 0,9-1,2 (UPLC) = 30-85% de B
- A gran/pequeña escala 2,9-3,6 (HPLC), 1,2-1,4 (UPLC) = 50-99% de B
- A gran/pequeña escala 3,6-5,0 (HPLC), 1,4-2,0 (UPLC) = 80-99% de B (en 6 minutos, seguido de un enjuagado y reequilibrio de 7,5 minutos)
- 40 Caudal: todos los métodos anteriores se realizan con un caudal de 20 ml/min (a pequeña escala) o de 40 ml/min (a gran escala).

Método de pH alto:

Columna: el análisis de HPLC se realizó en una columna XBridge C18 (100 nm x 19 nm d.i., 5 µm de diámetro de carga) a temperatura ambiente

Disolventes:

5 A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, ajustado a pH 10 con una disolución de amoniaco.

B: Acetonitrilo.

Métodos:

10 Se emplearon cinco métodos dependientes del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Están constituidos por un tiempo de ensayo de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos, seguido de una etapa de enjuagado de la columna y reequilibrio de 5 minutos.

A gran/pequeña escala 1,0-1,5 (HPLC), 0,4-0,6 (UPLC) = 1-30% de B

A gran/pequeña escala 1,5-2,2 (HPLC), 0,6-0,9 (UPLC) = 15-55% de B

A gran/pequeña escala 2,2-2,9 (HPLC), 0,9-1,2 (UPLC) = 30-85% de B

A gran/pequeña escala 2,9-3,6 (HPLC), 1,2-1,4 (UPLC) = 50-99% de B

15 A gran/pequeña escala 3,6-5,0 (HPLC), 1,4-2,0 (UPLC) = 80-99% de B (en 6 minutos, seguido de un enjuagado y reequilibrio de 7,5 minutos)

Caudal: todos los métodos anteriores se realizan con un caudal de 20 ml/min (a pequeña escala) o de 40 ml/min (a gran escala).

Cromatografía líquida/espectrometría de masas

20 El análisis de los anteriores ejemplos mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) se realizó empleando el aparato y las condiciones indicados en los métodos que aparecen a continuación:

Cromatografía líquida:

Método de 5 minutos:

LC/MS de libre acceso de HPLC analítica genérica de ácido fórmico

25 El análisis de HPLC se realizó en una columna Sunfire C18 (30 mm x 4,6 mm d.i., diámetro de carga 3,5 µm) a 30 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A: disolución de ácido fórmico al 0,1% en v/v en agua.

B: disolución de ácido fórmico al 0,1% en v/v en acetonitrilo.

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	3	97	3
0,1	3	97	3
4,2	3	0	100
4,8	3	0	100
4,9	3	97	3
5,0	3	97	3

La detección con UV fue una señal promediada de las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas empleando una ionización de electronebulización en modo negativo y positivo de barrido alternativo.

Método de 2 minutos:

5 *LC/MS de libre acceso de UPLC analítica genérica de ácido fórmico*

El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm x 50 mm d.i., diámetro de carga 1,7 µm) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A: disolución de ácido fórmico al 0,1% en v/v en agua.

10 B: disolución de ácido fórmico al 0,1% en v/v en acetonitrilo.

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

La detección con UV fue una señal promediada de las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas empleando una ionización de electronebulización en modo negativo y positivo de barrido alternativo.

15 *Método de 5 minutos de pH alto:*

Método de 5 minutos de LC/MS de libre acceso de HPLC analítica genérica de pH alto

El análisis de HPLC se realizó en una columna XBridge C18 (50 mm x 4,6 mm d.i., diámetro de carga 3,5 µm) a 30 °C.

Los disolventes empleados fueron:

20 A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, ajustado a pH 10 con una disolución de amoniaco.

B: Acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	3	99	1
0,1	3	99	1
4,0	3	3	97
5,0	3	3	97

25 La detección con UV fue una señal promediada de las longitudes de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas empleando una ionización de electronebulización en modo negativo y positivo de barrido alternativo.

Método de 2 minutos de pH alto:

Método de 2 minutos de LC/MS de libre acceso de UPLC analítica genérica de pH alto

El análisis de UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm x 50 mm d.i., diámetro de carga 1,7 µm) a 40 °C.

5 Los disolventes empleados fueron:

A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, ajustado a pH 10 con una disolución de amoniaco.

B: Acetonitrilo.

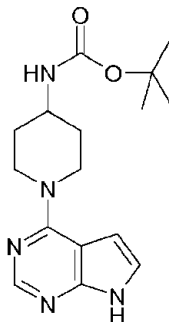
El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

10 La detección con UV fue una señal promediada de las longitudes de onda de 220 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas empleando una ionización de electronebulización en modo negativo y positivo de barrido alternativo.

Descripción 1 (D1)

[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

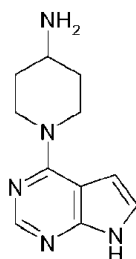


15 Una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,154 g, 1 mmol) y 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0,240 g, 1,200 mmol) en etanol (3 ml) se sometió a microondas a 130 °C durante 15 minutos. El precipitado sólido blanco se filtró y se lavó con Et₂O para obtener el producto del título **D1** (171 mg), RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 11,68 (1H, sa), 8,12 (1H, s), 7,17 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 6,56 (1H, dd), 4,59 (2H, dt), 3,58 (1H, m), 3,15 (2H, dt), 1,83 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,36 (2H, m), MS(ES+) 318 [M+H]⁺.

20

Descripción 2 (D2)

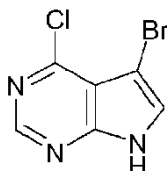
1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina



Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (5 ml) a [1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo **D1** (0,945 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el TFA se evaporó. La mezcla bruta se purificó por medio de un cartucho de sílice de 10 g Isolute SCX-2 (Biotage), eluyendo con MeOH y después con una disolución de NH₃ 2 M en MeOH. La fracción que contenía el producto se evaporó y el producto bruto se trituró con Et₂O para obtener el producto del título **D2** (653 mg), RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 11,68 (1H, sa), 8,12 (1H, s), 7,16 (1H, dd), 6,60 (1H, d), 4,56 (2H, dt), 4,10 (1H, sa), 3,30 (3H, m), 2,90 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,25 (2H, m), MS(ES+) 218 [M+H]⁺.

Descripción 3 (D3)

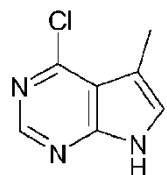
5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una disolución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2 g, 13,02 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,318 g, 13,02 mmol) y la disolución se agitó durante 1 hora. Una LCMS demostró una conversión casi completa, pero se añadieron 50 mg de NBS para completar la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se trituró con agua y después se lavó con más agua antes de secar en una estufa de vacío durante 18 horas a 50 °C. Se obtuvo **D3** (2,613 g) como un sólido de color marrón pálido, RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 13,0 (1H, sa), 8,63 (1H, s), 7,96 (1H, s), MS(ES+) 232 [M(C₆H₃⁷⁹Br³⁵ClN₃)+H]⁺.

Descripción 4 (D4)

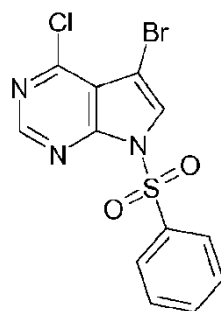
4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una disolución de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **D3** (300 mg) en THF (10 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió n-butil litio (1,16 ml, 2,90 mmol, 2,5 M en hexanos) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Después se añadió yodometano (0,11 ml, 1,742 mmol) gota a gota y se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente en un baño de enfriamiento. La reacción se extinguió con agua (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (10 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) antes de secar (MgSO₄) y filtrar, y el disolvente se retiró al vacío. Cuando se intentó disolver el compuesto en DCM con un poco de MeOH, se obtuvo una pequeña cantidad de precipitado que se retiró mediante filtración. Este precipitado se corresponde con **D4** puro. El filtrado se purificó mediante una cromatografía en sílice, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM para producir **D4** como un sólido de color gris pálido. Las fracciones de **D4** puro se reunieron (136 mg) y se analizaron, RMN (d6-DMSO) δ 12,25 (1H, sa), 8,51 (1H, s), 7,44 (1H, s), 2,41 (3H, s), MS(ES+) 168 [M(C₇H₆³⁵ClN₃)+H]⁺.

Descripción 5 (D5)

5-bromo-4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

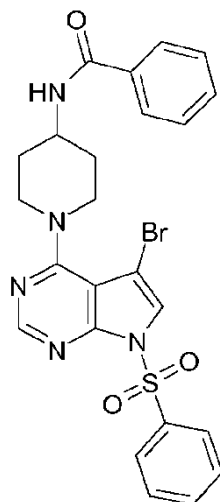


A una disolución de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **D3** (1,00 g) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (0,224 g, 5,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después se añadió gota a gota cloruro de bencensulfonilo (0,66 ml, 5,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en el baño de enfriamiento durante

1 hora. La mezcla se vertió sobre agua (140 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío para producir **D5** (1,60 g) como un sólido blancuzco, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,77 (1H, s), 8,23 (2H, dd), 7,85 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,59 (2H, ddd), MS(ES+) 372 [$\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_7^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S})+\text{H}$] $^+$. El producto bruto se utilizó sin más purificación en la preparación de **D6**.

5 Descripción 6 (D6)

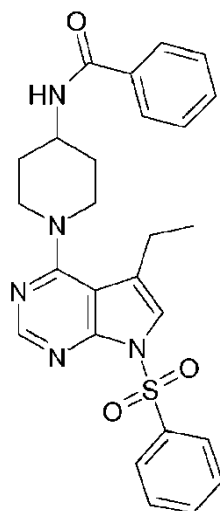
N-{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida



Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1,60 g) **D5**, *N*-4-piperidinilbenzamida (1,316 g, 6,44 mmol) y DIPEA (1,87 ml, 10,73 mmol) en NMP (8 ml) se calentó en un horno de microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (70 ml) y agua (60 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 60 ml) y salmuera (50 ml) antes de secarla (MgSO_4), filtrarla y eliminar el disolvente al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en sílice, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM para producir **D6** como un sólido blanco puro (338 mg), RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,47 (1H, s), 8,23 (2H, dd), 7,75 (2H, dd), 7,63 (2H, m), 7,52 (3H, m), 6,95 (2H, m), 6,02 (1H, d), 4,28 (1H, m), 4,24 (2H, dt), 3,22 (2H, dt), 2,19 (2H, m), 1,73 (2H, m), MS(ES+) 540 [$\text{M}(\text{C}_{24}\text{H}_{22}^{79}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{S})+\text{H}$] $^+$.

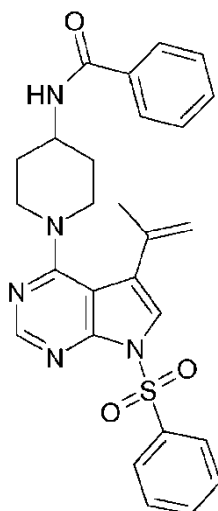
Descripción 7 (D7)

N-{1-[5-etil-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida



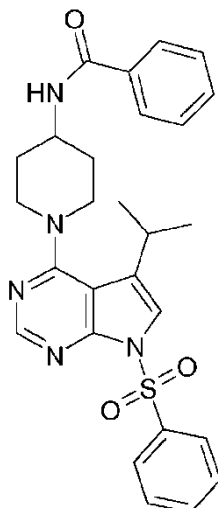
A una suspensión de *N*-{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D6** (200 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) bajo una corriente de argón se le añadió dietil cinc (0,74 ml, 0,740 mmol) (1 M en THF), seguido del aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (30,2 mg, 0,037 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 100 °C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se enfriase y se repartió entre EtOAc (10 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarla (MgSO_4), filtrarla y eliminar el disolvente al vacío para producir **D7** bruto (174 mg), que se empleó directamente para la preparación del ejemplo 18. MS(ES+) 490 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Descripción 8 (D8)

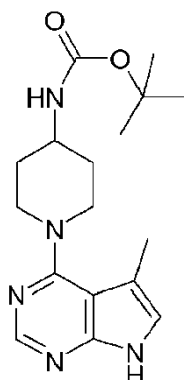
N-{1-[5-(1-metiletenil)-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida

5 A una mezcla de *N*-{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D6** (600 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metiletenil)-1,3,2-dioxaborolano (373 mg, 2,220 mmol) y carbonato de sodio (235 mg, 2,220 mmol) en 1,2-dimetoxietano (7 ml) y agua (3 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (39,0 mg, 0,056 mmol). La mezcla se calentó en el horno de microondas a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (30 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una columna de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM para producir **D8** (442 mg) como un sólido blanco, RMN de ¹H (*d*₆-DMSO) δ 8,39 (1H, s), 8,20 (2H, dd), 7,80 (4H, m), 7,72 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,46 (2H, dd), 5,24 (1H, d), 5,17 (1H, d), 4,05 (2H, dt), 3,65 (1H, m), 3,05 (2H, dt), 2,11 (3H, s), 1,82 (2H, m), 1,62 (2H, m), MS(ES⁺) 502 [M+H]⁺.

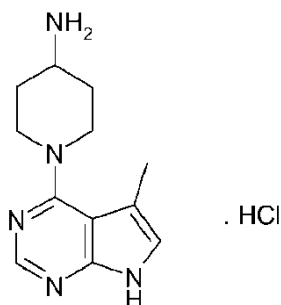
Descripción 9 (D9)

N-{1-[5-(1-metiletenil)-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida

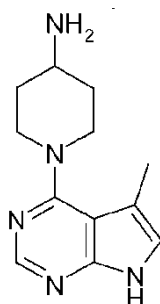
15 A una disolución de *N*-{1-[5-(1-metiletenil)-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D8** (150 mg) en etanol (40 ml) se le añadió Pd sobre carbono (20 mg) y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La reacción se dejó durante 18 horas más antes de filtrar la mezcla a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para producir **D9** (143 mg). El producto no se purificó más, sino que se empleó en bruto para la síntesis del ejemplo 20, RMN de ¹H (*d*₆-DMSO) δ 8,40 (1H, s), 8,20 (2H, dd), 7,80 (4H, m), 7,72 (2H, m), 7,51 (1H, m), 7,46 (2H, dd), 4,07 (1H, m), 3,90 (2H, dt), 3,15 (1H, m), 3,05 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,29 (3H, d), 1,27 (3H, d), MS(ES⁺) 504 [M+H]⁺.

Descripción 10 (D10)**[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

5 Una mezcla de 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **D4** (1,50 g), 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (2,69 g, 13,43 mmol) y DIPEA (3,91 ml, 22,38 mmol) en NMP (10 ml) se calentó en el horno microondas a 150 °C durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (70 ml) y agua (70 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) antes de secarla (MgSO₄), filtrarla y eliminar el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc al 40-100% en isohexano para producir **D10** (1,395 g), RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 11,55 (1H, sa), 8,18 (1H, s), 7,04 (1H, s), 6,90 (1H, d), 3,94 (2H, dt), 3,47 (1H, m), 2,96 (2H, dt), 2,32 (3H, s), 1,86 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,36 (9H, s), MS(ES+) 332 [M+H]⁺.

Descripción 11 (D11)**Clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina**

15 Se añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml) al [1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo **D10** (1,39 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El precipitado blanco se retiró mediante filtración, se lavó con dioxano y después con Et₂O antes de secarlo en una estufa de vacío para producir **D11** (1,149 g) como un sólido blanco, RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 12,60 (1H, sa), 8,36 (1H, s), 8,34 (2H, m), 7,35 (1H, s), 4,20 (3H, m), 3,40 (2H, dt), 2,37 (3H, s), 2,10 (2H, m), 1,80 (2H, m), MS(ES+) 232 [M+H]⁺.

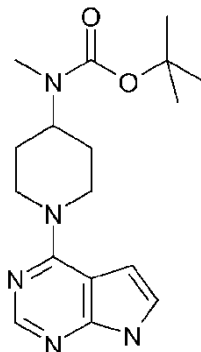
Descripción D11a (D11a)**20 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina**

Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (5 ml) a una disolución de [1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo **D10** (580 mg, 1,313 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó y se purificó empleando un cartucho SCX (5 g). El cartucho se lavó

secuencialmente con MeOH y después con amoniaco en MeOH (0,5 M y 1 M). Los lavados con amoniaco en metanol 0,5 M y 1 M se reunieron y se evaporaron para producir **D11a** (280 mg) como un sólido blanco. LCMS $[M+H]^+$ 232 a 0,36 mins (ensayo de 2 minutos).

Descripción 12 (D12)

5 Metil-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

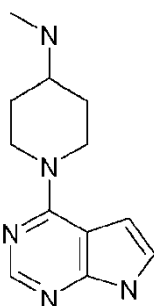


1) Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (307 mg, 2 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Aldrich, Apollo o Matrix) y metil-(4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (429 mg, 2,000 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Fluorochem, Astatech o Apollo) en etanol (4 ml) se sometió a microondas dos veces a 130 °C durante 15 min en absorción normal. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó mediante MDAP empleando el método extendido de pH alto. Las fracciones que contenían el producto de cada MDAP se reunieron y se evaporaron para producir **D12** como un sólido blanco en 139 mg. LCMS $[M+H]^+$ 332,06 a 0,76 min (ensayo de 2 minutos).

2) Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (307 mg, 2 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Aldrich, Apollo o Matrix) y metil-(4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (429 mg, 2,000 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Fluorochem, Astatech o Apollo) en etanol (4 ml) se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h en absorción normal. Después de la evaporación del disolvente, el producto bruto se purificó mediante MDAP empleando el método extendido de pH alto. Las fracciones que contenían el producto de cada MDAP se reunieron y se evaporaron para producir **D12** como un sólido blanco en 158 mg. LCMS $[M+H]^+$ 332,06 a 0,76 min (ensayo de 2 minutos).

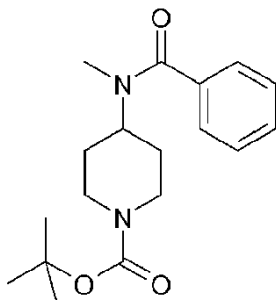
Descripción 13 (D13)

N-metil-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina

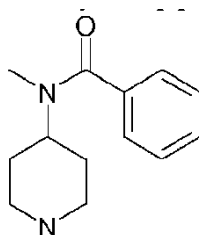


Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (2 ml) a una disolución de metil-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo **D12** (287 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó y la mezcla se comprobó mediante LCMS; esta LCMS mostró el producto deseado. Después la mezcla se purificó mediante un cartucho SCX (5 g). La fracción que contenía el producto se evaporó, y se trituró con éter dietílico para obtener el producto del título **D13** en 177 mg. LCMS $[M+H]^+$ 231,99 a 0,32 min (ensayo de 2 minutos).

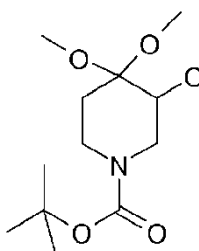
30

Descripción 14 (D14)**4-[metil(fenilcarbonyl)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

5 En un matraz de fondo redondo se disolvió ácido benzoico (0,627 g, 5,13 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich) y HATU (2,129 g, 5,60 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir 1-boc-4-metilaminopiperidina (1 g, 4,67 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Apollo, Fluorochem o Astatech), seguido de trietilamina (1,626 ml, 11,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se disolvió en DCM, después la fase orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaHCO₃ (dos veces), una
10 disolución de ácido cítrico al 10% (dos veces), después se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó en una columna de sílice (40+M) eluyendo con DCM/MeOH, 90/10. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se reunieron y los disolventes se eliminaron al vacío para producir el compuesto del título **D14** como un aceite de color amarillo pálido en 1,66 g. LCMS [M+H]⁺ 319,13 [M+H-tBu]⁺ 263,03 a 1,01 min (ensayo de 2 min)

15 Descripción 15 (D15)**N-metil-N-4-piperidinilbenzamida**

20 Se disolvió 4-[metil(fenilcarbonyl)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D14** (1,66 g) en DCM (5 ml) y después se añadió lentamente TFA (4,02 ml, 52,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El TFA y el DCM se retiraron al vacío. La mezcla bruta se vertió sobre la parte superior de un cartucho Isolute Si-SCX-2, eluyendo con DCM, después con MeOH y después con una disolución de NH₃ 2 M en MeOH. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título **D15** en 1,18 g. LCMS [M+H]⁺ 219,01 a 0,45 min (ensayo de 2 min)

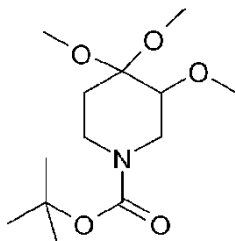
Descripción 16 (D16)**25 3-hidroxi-4,4-bis(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

30 A una disolución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 0,05 mol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich, Fluka o Apollo) en MeOH (100 ml) se le añadió hidróxido de potasio (5,2 g, 0,09 mol) a 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de yodo (14 g, 0,055 mol) en MeOH (100 ml) a la anterior mezcla de reacción agitada a lo largo de 0,5 horas a 0-5 °C. Después se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más. Después de esto, la disolución resultante se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 10/1, para obtener el producto deseado **D16** como un aceite amarillo en 11 g.

Descripción 17 (D17)

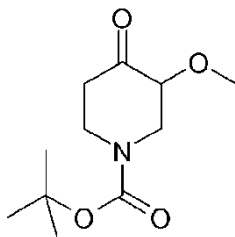
3,4,4-tris(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



5 A una disolución de 3-hidroxi-4,4-bis(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D16** (11 g) en THF (150 ml) se le añadió t-butoxido de potasio (23,5 g, 210 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y después se añadió yoduro de metilo (5,2 ml, 84 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró y se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener un producto bruto. El producto se purificó sobre
10 gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH 50/1, para obtener el producto deseado **D17** como un aceite amarillo en 5 g. LCMS [M+H] 298 a 1,385 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 18 (D18)

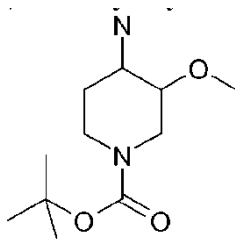
3-(metiloxi)-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



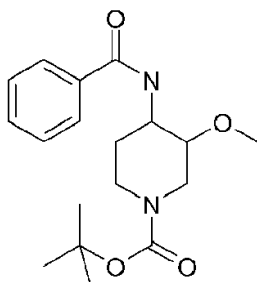
15 Una disolución de 3,4,4-tris(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D17** (4,85 g) en HCl/1,4-dioxano (50 ml) se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se ajustó el pH a 10,0 empleando hidróxido de sodio. Después de esto, se añadió anhídrido de BOC (4,22 g, 19,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **D18** en 3,1 g. LCMS [M-55] = 174 a 1,29 min (ensayo de 5 min)

Descripción D19 (D19)

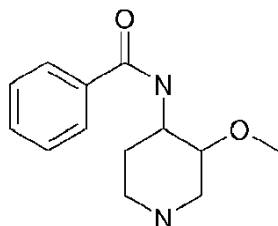
4-amino-3-(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



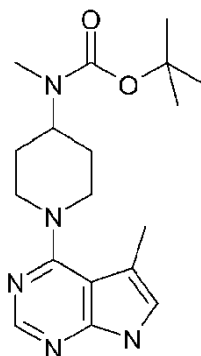
25 A una disolución de 3-(metiloxi)-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D18** (2,9 g) en MeOH (100 ml) se le añadió cianoborohidruro de sodio (7,9 g, 126 mmol) y acetato de amonio (9,7 g, 126 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, se disolvió en agua, se basificó con hidróxido de sodio hasta pH 10 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **D19** en 2,85 g. LCMS [M+H] 231 a 0,83 min (ensayo de 5
30 minutos).

Descripción D20 (D20)**3-(metiloxi)-4-[(fenilcarbonyl)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

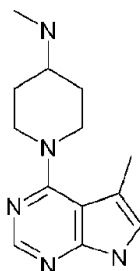
5 A una disolución de 4-amino-3-(metiloxi)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D19** (2,85 g) en DCM (100 ml) se le añadió trietilamina (5,2 ml, 37,2 mmol) y cloruro de benzoilo (2,2 ml, 18,6 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **D20** como un aceite en 4,0 g. LCMS [MH⁺] 335 a 1,56 y 1,61 min (se observan isómeros) (ensayo de 5 min)

10 Descripción 21 (D21)**N-[3-(metiloxi)-4-piperidinil]benzamida**

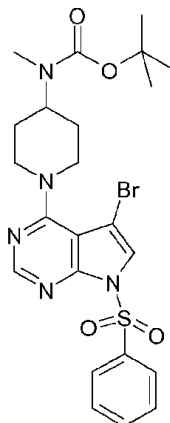
15 A una disolución de 3-(metiloxi)-4-[(fenilcarbonyl)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D20** (4,0 g) en HCl/1,4-dioxano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se disolvió en agua (50 ml) y se basificó con hidróxido de sodio hasta pH 10,0, y después se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto deseado **D21** como un aceite en 500 mg. LCMS [MH⁺] 235 a 1,17 y 1,19 min (se observan isómeros) (ensayo de 5 min)

Descripción 22 (D22)**Metil-[1-(5-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

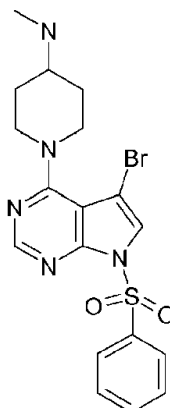
20 Una mezcla de 4-cloro-5-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidina **D4** (1 g), metil-(4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,918 g, 8,95 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Fluorochem, Apollo o Butt Park) y N,N-diisopropiletilamina (2,61 ml, 14,92 mmol) se calentó a 150 °C durante 20 minutos. Una LC/MS demostró que la reacción no se había completado. Se añadió más NMP (2 ml) y DIPEA (1,3 ml). La mezcla se calentó a 150 °C
25 durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (70 ml) y agua (60 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 60 ml) y salmuera (50 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc al 50-100% en isohexano. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener el producto deseado **D22** en 0,793 g como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 345,87 a 0,88 min (ensayo de 2 minutos).

Descripción 23 (D23)**Clorhidrato de *N*-metil-1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina**

5 Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml) al metil-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo **D22** (0,793 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró al vacío. El sólido se lavó con dioxano y Et₂O. El polvo blanco se secó al vacío toda la noche para obtener el producto deseado **D23** en 0,6479 g. LCMS [M+H]⁺ 246,16 a 1,58 min (ensayo de 5 min)

Descripción 24 (D24)**{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo**

10 Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **D5** (1,5 g), metil-(4-piperidinil)carbomato de 1,1-dimetiletilo (1,294 g, 6,04 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Fluorochem, Apollo, o Astatech) y N,N-diisopropiletilamina (1,758 ml, 10,06 mmol) se calentó a 150 °C durante 20 min. El producto bruto necesita ser purificado mediante una cromatografía en sílice, eluyendo con EtOAc al 10-50% en isohexano. Se recogieron las fracciones y el disolvente se evaporó para obtener el producto **D24** en 0,763 g. LC/MS [M+H]⁺ 549,71/ 551,79 a 1,50 min (ensayo de 2 min)

Descripción 25 (D25)**1-[5-bromo-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-*N*-metil-4-piperidinamina**

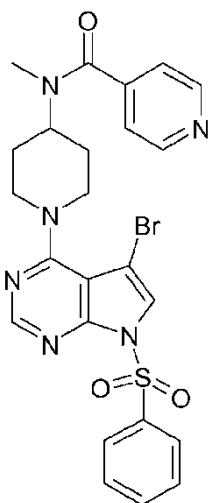
20 Se sintetizó según los métodos descritos a continuación.

a) Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) al {1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo **D24** (0,52 g) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró al vacío. El sólido se lavó con dioxano y Et₂O. El polvo blanco se secó al vacío durante toda la noche para obtener el producto **D25** en 0,1919 g. LCMS [M+H]⁺ 449,91/451,93 a 2,55 min (ensayo de 5 min).

5 b) Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6 ml) al {1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo **D24** (150 g) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró al vacío. El sólido se lavó con dioxano y Et₂O. El polvo blanco se secó al vacío durante toda la noche para obtener el producto **D25** en 0,0974 g. LCMS [M+H]⁺ 449,93/451,93 a 2,56 min (ensayo de 5 min).

Descripción 26 (D26)

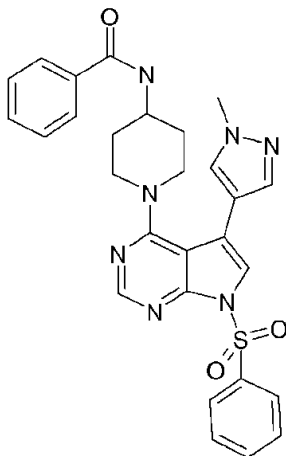
10 **N-[1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]-N-metil-4-piridincarboxamida**



Se disolvió ácido 4-piridincarboxílico (30,3 mg, 0,247 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) bajo una corriente de argón. Se añadió HATU (86 mg, 0,226 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió 1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-metil-4-piperidinamina **D25** (100 mg). Después de 20 minutos de agitación, se añadió DIPEA (0,144 ml, 0,822 mmol). La mezcla se agitó durante a temperatura ambiente bajo una corriente de argón durante toda la noche. Se añadió DCM (10 ml) a la mezcla. El tratamiento se realizó con 2 x 10 ml de Na₂CO₃ y 10 ml de salmuera. La capa orgánica se filtró mediante un separador de fases y se sometió al vacío para eliminar el disolvente. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente: MeOH al 0-5% en DCM. Se recogieron las fracciones y el disolvente se evaporó para obtener el producto **D26** en 41 mg. LCMS [M+H]⁺ 555,01/557,03 a 2,64 min (ensayo de 5 min).

Descripción 27 (D27)

N-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida

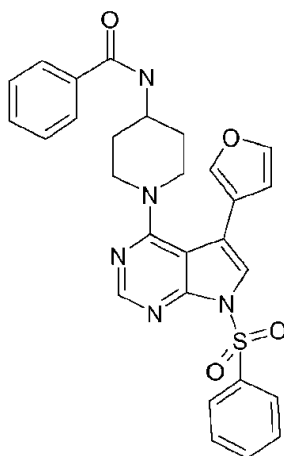


25 Se disolvieron *N*-{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D6** (400 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (185 mg, 0,89 mmol, disponible en el mercado en Maybridge, Sigma-Aldrich y Fluorochem), fosfato de potasio trihidrato (590 mg, 2,22 mmol), tetrakis-paladio (26 mg,

0,022 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir un producto bruto que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc para obtener 160 mg del producto deseado **D27**. LCMS [M+H] 542,2 a 1,56 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 28 (D28)

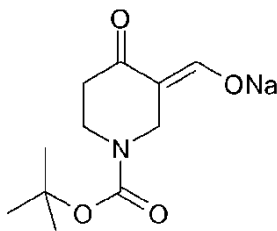
N-{1-[5-(3-furanil)-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida



Se disolvieron *N*-{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D6** (450 mg), 2-(3-furanil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (240 mg, 1,245 mmol, disponible en el mercado en Maybridge, Sigma-Aldrich y Fluorochem), fosfato de potasio trihidrato (660 mg, 2,5 mmol), tetrakis-paladio (30 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante la noche. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío, se añadió agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para producir un producto bruto que se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 1:1 para obtener 60 mg del producto deseado **D28**. LCMS [M+H] 528,2 a 1,88 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 29 (D29)

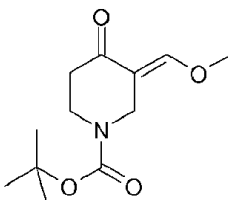
Metanolato de (E)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-oxo-3-piperidiniliden]sodio



Se disolvió sodio (1,2 g, 50 mmol) en éter dietílico (200 ml) y después se añadió etanol (5 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C, después se añadió gota a gota formiato de etilo (5,6 g, 75 mmol) y después se añadió 4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 50 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich, Fluka o Apollo). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. El sólido amarillo formado se filtró y se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para obtener el producto deseado **D29** en 6,8 g. LCMS [M-100-23]+ 128,1 a 1,14 min (ensayo de 5 min)

Descripción 30 (D30)

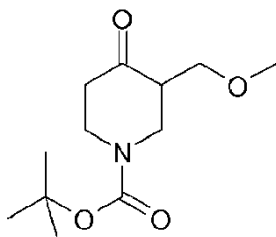
(3*E*)-3-[(metiloxi)metiliden]-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se disolvió metanolato de (E)-(1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-oxo-3-piperidiniliden)sodio **D29** (4 g) en acetona (30 ml) y después se añadió carbonato de potasio (4,4 g, 32 mmol). Se añadió dimetilsulfato (2,3 g, 17,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó y se añadió acetato de etilo (en exceso), las capas orgánicas se lavaron con agua (3 x) y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo del producto deseado **D30** en 1,8 g. LCMS [M-56+H] 186,1 [M-100+H] 142,1 a 1,52 min (ensayo de 5 min)

Descripción 31 (D31)

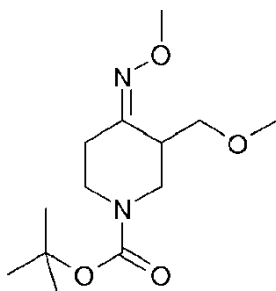
3-[(metiloxi)metil]-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 10 Se disolvió (3E)-3-[(metiloxi)metiliden]-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D30** (1,5 g) en metanol (30 ml), y después se añadió Pd al 5%/C (1 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante 6 horas. Después se retiró el Pd/C mediante filtración y la disolución se evaporó al vacío para obtener el producto deseado **D31** como un aceite de color amarillo pálido en 1,2 g. LCMS [M-56+H] 188,1 a 1,53 min (ensayo de 5 min).

Descripción D32 (D32)

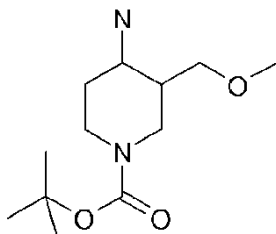
- 15 (4Z)-4-[(metiloxi)imino]-3-[(metiloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Se disolvió 3-[(metiloxi)metil]-4-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D31** (1,2 g) y clorhidrato de hidroxilamina (410 mg, 4,9 mmol) en etanol (60 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 78 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró y se añadió diclorometano (en exceso). La capa orgánica se lavó con agua (3 x), salmuera, se recogió y el disolvente se eliminó para producir un aceite amarillo del producto deseado **D32** en 1,3 g. LCMS [M-56+H] 217,1 a 1,68 min (ensayo de 5 min).

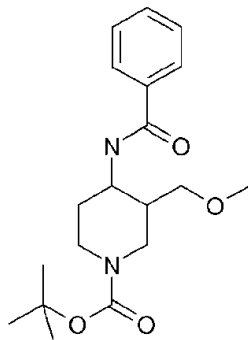
Descripción 33 (D33)

4-amino-3-[(metiloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

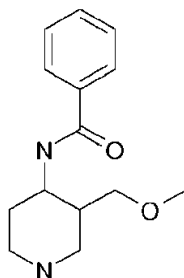


- 25 Se disolvió (4Z)-4-[(metiloxi)imino]-3-[(metiloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D32** (1,2 g) en metanol (40 ml), y se añadió níquel-Raney (0,6 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante 16 horas. El níquel-Raney se retiró mediante filtración y la disolución se evaporó al vacío para producir un aceite amarillo del producto deseado **D33** en 0,7 g. LCMS [M+H] 245,2 [M-56+H] 189,1 a 1,36 min (ensayo de 5 min)

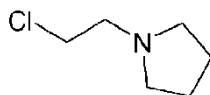
30

Descripción 34 (D34)**3-[(metiloxi)metil]-4-[(fenilcarbonil)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

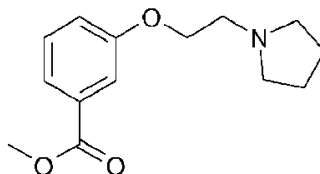
5 Se disolvieron 4-amino-3-[(metiloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D33** (0,7 g) y cloruro de benzoilo (490 mg, 3,5 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich, Fluka o Fisher) en diclorometano (30 ml) y después se añadió trietilamina (1,3 ml, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se lavó con agua (2x), salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó para obtener un aceite amarillo del producto bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EA (2/1) para producir el producto deseado **D34** puro como un aceite amarillo en 0,8 g. LCMS [M-56+H] 293,1 a 1,62 min (ensayo de 5 min).

Descripción 35 (D35)**N-{3-[(metiloxi)metil]-4-piperidinil}benzamida**

15 Se disolvió 3-[(metiloxi)metil]-4-[(fenilcarbonil)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo **D34** (0,8 g) en diclorometano (25 ml). Después se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se retiró el disolvente. Se obtuvo un aceite de color amarillo pálido del producto deseado **D35** en 0,6 g. LCMS [M+H] 249,1 a 1,20 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 36 (D36)**20 1-(2-cloroetil)pirrolidina**

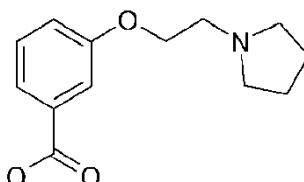
Una disolución de 2-(1-pirrolidinil)etanol (9,5 g, 82,5 mmol) y cloruro de tionilo (11 ml) en CHCl₃ (50 ml) se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para producir 9,2 g de un sólido negro del producto deseado **D36**. LCMS [M+H] 134,1 a 1,25 min (ensayo de 5 minutos).

25 Descripción 37 (D37)**3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]benzoato de metilo**

Una disolución de 1-(2-cloroetil)pirrolidina **D36** (9,2 g) y 3-hidroxibenzoato de metilo (12,5 g, 82 mmol) y yoduro de potasio (13,68 g, 82 mmol) y carbonato de potasio (11,37 g, 82 mmol) en acetona (200 ml) se sometió a reflujo durante 2 días. La reacción se filtró y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 5/1 y EtOAc y MeOH para obtener 1,6 g del producto deseado **D37** como un producto de color marrón. LCMS [M+H] 250,1 a 1,53 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 38 (D38)

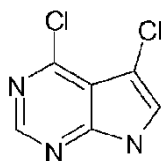
Ácido 3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]benzoico



Una disolución de 3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]benzoato de metilo **D37** (1,6 g) e hidróxido de sodio (708 mg, 18,2 mmol) en MeOH (50 ml) y agua (10 ml) se sometió a reflujo durante 18 horas. La reacción se concentró y se añadió agua y se acidificó hasta pH 3 con una disolución de HCl 2 M. La reacción se concentró y se añadió MeOH, se filtró y se concentró para producir un sólido marrón del producto deseado **D38** en 1,5 g. LCMS [M+H] 236,1 a 0,96 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 39 (D39)

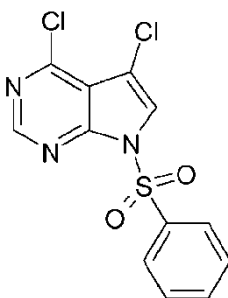
4,5-dicloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



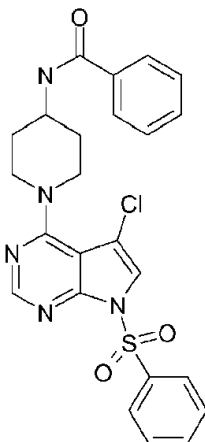
Se disolvió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 6,5 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich, Apollo o Alfa Aesar) se disolvió en DCM (30 ml) y después se añadió NCS (1,04 g, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se calentó a 60 °C durante 22 horas. Después de enfriar se obtuvo un sólido de color amarillo claro mediante filtración del producto deseado en 1,2 g. LCMS [M+H] 188,0 a 1,42 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 40 (D40)

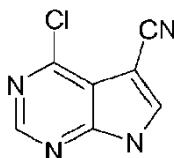
4,5-dicloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



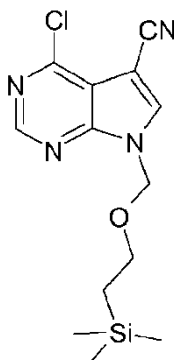
A una disolución de 4,5-dicloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **D39** (1 g) en DMF (20 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (al 60% en p/p en aceite mineral, 255 mg, 6,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Después se añadió gota a gota cloruro de fenilsulfonilo (1,31 g, 7,4 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en un baño de enfriamiento durante 15 horas. La mezcla se vertió sobre agua (40 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y Et₂O, se secó al vacío para obtener el producto deseado **D40** en 1,62 g como un sólido de color ceniza. LCMS [M+H] 329,9 a 1,77 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 41 (D41)***N*-{1-[5-cloro-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida**

5 Se disolvió 4,5-dicloro-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **D40** (400 mg) y *N*-4-piperidinilbenzamida (300 mg, 1,46 mmol) en NMP (4 ml), y después se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (315 mg, 2,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (4 x 30 ml) y salmuera (50 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó. El sólido amarillo obtenido se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3/1 para obtener el producto deseado **D41** en 260 mg como un sólido amarillo. LCMS [M+H] 496,0 a 1,54 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 42 (D42)**4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo**

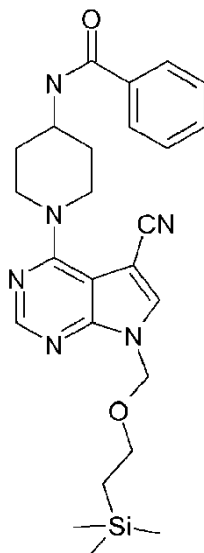
15 A una disolución de THF anhidro (40 ml) que contenía 5-bromo-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **D3** (1 g) se le añadió *n*Bu-Li (2,5 M, 5,2 ml, 12,9 mmol) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de esta adición, la disolución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C antes de añadir cianuro de 4-metilbencensulfonilo (935 mg, 5,2 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl a 0 °C, se extrajo con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5%, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido amarillo. Se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1/2 para obtener el producto deseado **D42** como un sólido amarillo en 350 mg. LCMS [M+H] 179,0 a 1,17 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 43 (D43)**4-cloro-7-([2-(trimetilsilil)etil]oxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo**

5 Se disolvió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo **D42** (60 mg) y carbonato de potasio (282 mg, 2,04 mmol) en DMF (6 ml), y después se añadió gota a gota {2-[(clorometil)oxi]etil}(trimetil)silano (69 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite amarillo del producto deseado **D43** en 105 mg. LCMS [M+H]⁺ 308,9 a 1,83 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 44 (D44)

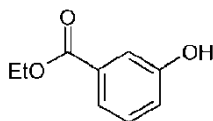
N-{1-[5-ciano-7-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida



10 Se disolvió 4-cloro-7-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo **D43** (100 mg) y N-4-piperidinilbenzamida (86 mg, 0,42 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Fluorochem, Alfa Aesar y Apollo) en NMP y después se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de la reacción se realizó en el horno de microondas a 120 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se eliminó. El producto bruto obtenido se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en
15 gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3/1-2/1 para obtener el producto deseado **D44** en 69 mg. LCMS [M+H]⁺ 477,2 a 1,80 min (ensayo de 5 minutos).

Descripción 45 (D45)

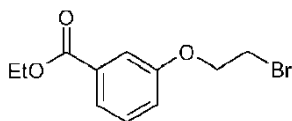
3-hidroxibenzoato de etilo



20 A una disolución de ácido 3-hidroxibenzoico (10 g, 72,4 mmol) en etanol (150 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió H₂SO₄ (3,86 ml, 72,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para obtener el producto bruto **D45** en 11 g. LCMS, tiempo de retención = 1,45 mins, [M+H]⁺ 167 (ensayo de 5 min)
25

Descripción 46 (D46)

3-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de etilo

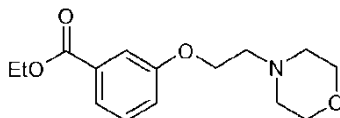


30 A una disolución de 3-hidroxibenzoato de etilo **D45** (5 g) y K₂CO₃ (12,48 g, 90 mmol) en acetonitrilo (150 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1,2-dibromoetano (33,9 g, 181 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el producto bruto como un

aceite transparente. El producto bruto se purificó para obtener el producto esperado **D46** en 4,2 g, eluyendo con aceite de petróleo/EtOAc = 3/1. LCMS, tiempo de retención = 1,76 mins, $[M+H]^+$ 273 (ensayo de 5 min)

Descripción 47 (D47)

3-[[2-(4-morfolinil)etil]oxi]benzoato de etilo



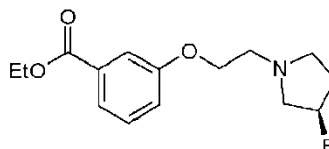
5

A una disolución de 3-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de etilo **D46** (100 mg), morfolina (44,7 mg, 0,513 mmol) en acetonitrilo (2 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a 25 °C se le añadió K_2CO_3 (106 mg, 0,769 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir 98 mg del producto bruto **D47** sin más purificación. LCMS, tiempo de retención = 1,57 mins, $[M+H]^+$ 280 (ensayo de 5 min)

10

Descripción 48 (D48)

3-({2-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]etil}oxi)benzoato de etilo

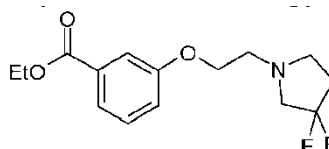


A una disolución de 3-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de etilo **D46** (200 mg) y (3R)-3-fluoropirrolidina (129 mg, 1,025 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (213 mg, 1,538 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para producir el producto esperado **D48** en 220 mg. LCMS: t.r. = 1,63 min, M+H = 282,1 (ensayo de 5 min)

15

Descripción 49 (D49)

3-[[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi]benzoato de etilo



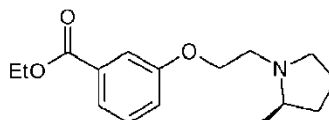
20

A una suspensión de 3-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de etilo **D46** (476 mg) y carbonato de potasio (481 mg, 3,48 mmol) en acetonitrilo (20 ml) agitada a 20 °C se le añadió 3,3-difluoropirrolidina (250 mg, 1,741 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 36 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc/TEA en una proporción 50/50/0,5. Las fracciones se aislaron y el disolvente se evaporó para obtener el producto del título **D49** en 400 mg como un aceite de color amarillo. LCMS, tiempo de retención = 1,20 mins, $[M+H]^+$ 300 (ensayo de 5 min)

25

Descripción 50 (D50)

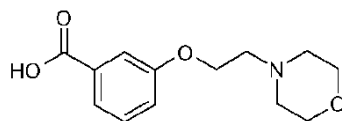
3-({2-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]etil}oxi)benzoato de etilo



30

A una suspensión de (2R)-2-metilpirrolidina (300 mg, 3,52 mmol) y carbonato de potasio (974 mg, 7,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió 3-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de etilo **D46** (962 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc/TEA en una proporción 50/50/0,5. Las fracciones pertinentes se aislaron y se evaporó el disolvente para obtener el compuesto del título **D50** en 900 mg como un aceite de color amarillo. LCMS, tiempo de retención = 1,09 mins, $[M+H]^+$ 278 (ensayo de 5 min)

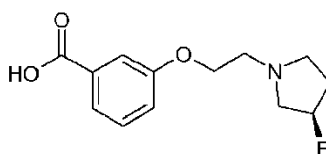
35

Descripción 51 (D51)**Ácido 3-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)benzoico**

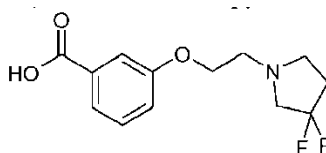
- 5 Al material del 3-([2-(4-morfolinil)etil]oxi)benzoato de etilo **D47** (98 mg) se le añadió HCl (0,5 ml, 16,46 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron 2 ml de éter y se agitó durante 0,5 horas, y después se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto esperado **D51** en 90 mg como un sólido blanco. LCMS, tiempo de retención = 0,84 mins, $[M+H]^+$ 252 (ensayo de 5 min)

Descripción 52 (D52)

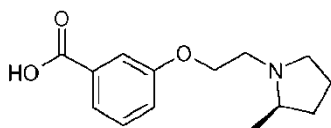
- 10 **Ácido 3-([2-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi)benzoico**



- 15 Al material del 3-([2-((3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi)benzoato de etilo **D48** (220 mg) se le añadió HCl (0,3 ml, 9,87 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron 5 ml de éter y se agitó durante 0,5 horas, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto esperado **D52** en 160 mg. LCMS, tiempo de retención = 0,90 mins, $[M+H]^+$ 254 (ensayo de 5 min)

Descripción 53 (D53)**Ácido 3-([2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi)benzoico**

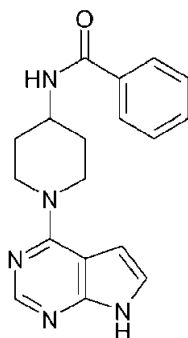
- 20 A una disolución de 3-([2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi)benzoato de etilo **D49** (400 mg) en metanol (20 ml) agitada a 20 °C se le añadió una disolución de hidróxido de litio (100 mg, 2,383 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó con una cromatografía de resolución rápida combinada (fase móvil: A = TFA al 0,05%/H₂O, B = MeCN, MeCN al 20%) para obtener el compuesto del título **D53** en 200 mg, como un sólido de color pálido. LCMS, tiempo de retención = 1,15 mins, $[M+H]^+$ 272 (ensayo de 5 min)

Descripción 54 (D54)**Ácido 3-([2-((2R)-2-metil-1-pirrolidinil)etil]oxi)benzoico**

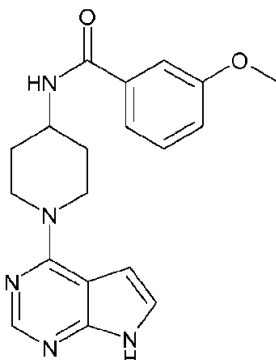
- 30 A una disolución de 3-([2-((2R)-2-metil-1-pirrolidinil)etil]oxi)benzoato de etilo **D50** (900 mg) en metanol (30 ml) agitada a 20 °C se le añadió una disolución de hidróxido de litio (200 mg, 4,77 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche.

El disolvente se eliminó y el residuo se purificó con una cromatografía de resolución rápida combinada (fase móvil: A = TFA al 0,05%/H₂O, B = MeCN, MeCN al 20%) para obtener el compuesto del título **D54** en 300 mg, como un sólido de color pálido. LCMS, tiempo de retención = 1,15 mins, $[M+H]^+$ 272 (ensayo de 5 min)

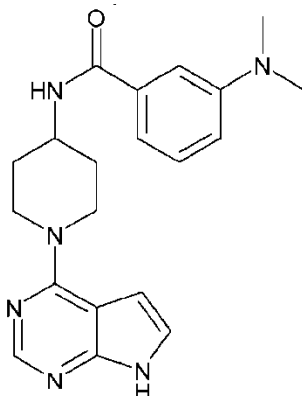
35

Ejemplo 1 (E1)**N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

5 Una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,15 g, 1,0 mmol) y N-4-piperidinilbenzamida (0,24 g, 1,200 mmol) en etanol (3 ml) se sometió a microondas a 150 °C durante 20 minutos. El sólido blanco que apareció después de un enfriamiento se filtró, se lavó con Et₂O y después se purificó mediante MDAP utilizando un método de pH alto para obtener **E1** (59 mg); RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 11,60 (1H, sa), 8,29 (1H, d), 8,15 (1H, s), 7,84 (2H, dd), 7,52 (1H, m), 7,49 (2H, dd), 7,19 (1H, d), 6,65 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,18 (1H, m), 3,24 (2H, dt), 1,91 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 322 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 2 (E2)**3-(metiloxi)-N-[1-(1H pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

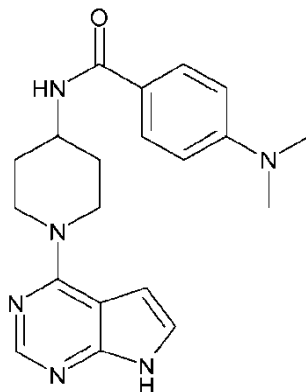
15 Una mezcla de 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65 mg), cloruro de 3-(metiloxi)benzoílo (61,2 mg, 0,359 mmol) y N-metilmorfolina (0,1 ml, 0,897 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E2** (45 mg); RMN de ¹H (d6-DMSO) δ 11,60 (1H, sa), 8,25 (1H, d), 8,15 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,35 (2H, m), 7,20 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 4,72 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,20 (2H, dt), 1,95 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 3 (E3)**20 3-(dimetilamino)-N-[1-(1H pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

5 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 3-(dimetilamino)benzoico (49,6 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,5 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (252 μ l, 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E3** (7 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,60 (1H, sa), 8,15 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,15 (2H, m), 6,85 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 4,72 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,20 (2H, dt), 2,91 (6H, s), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 365 [M+H] $^+$.

Ejemplo 4 (E4)

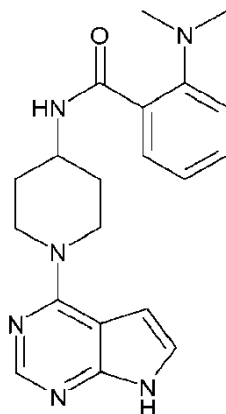
4-(dimetilamino)-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



10
15 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 4-(dimetilamino)benzoico (49,6 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,5 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (252 μ l, 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E4** (41 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,67 (1H, sa), 8,15 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,70 (2H, dd), 7,17 (1H, d), 6,67 (2H, dd), 6,61 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,17 (2H, dt), 2,95 (6H, s), 1,88 (2H, m), 1,57 (2H, m), MS(ES+) 365 [M+H] $^+$.

Ejemplo 5 (E5)

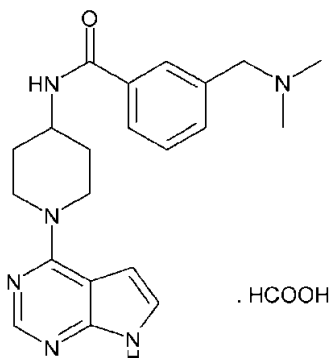
2-(dimetilamino)-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



20
25 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 2-(dimetilamino)benzoico (74,3 mg, 0,450 mmol), EDC (103 mg, 0,450 mmol) y HOAt (12,25 mg, 0,090 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (131 μ l, 0,750 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E5** (48,5 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 9,00 (1H, d), 8,15 (1H, s), 7,57 (1H, dd), 7,37 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,02 (1H, m), 6,60 (1H, d), 4,60 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,45 (2H, dt), 2,69 (6H, s), 1,97 (2H, m), 1,55 (2H, m), MS(ES+) 365 [M+H] $^+$.

Ejemplo 6 (E6)

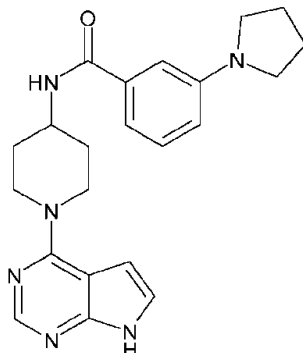
Sal de ácido fórmico de la 3-[(dimetilamino)metil]-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



5 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 3-
 [(dimetilamino)metil]benzoico (81 mg, 0,450 mmol), EDC (103 mg, 0,450 mmol) y HOAt (12,25 mg, 0,090 mmol) en
 DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (131 μ l, 0,750 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a
 temperatura ambiente y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP
 empleando un método de ácido fórmico para obtener **E6** (40 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,30 (1H,
 10 d), 8,15 (2H, s), 7,79 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,40 (2H, m), 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,42
 (2H, s), 3,20 (2H, dt), 2,15 (6H, s), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 379 [M+H] $^+$.

Ejemplo 7 (E7)

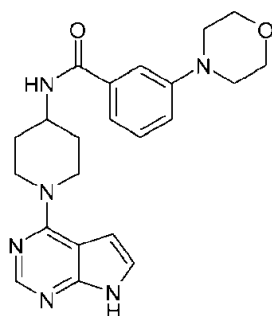
3-(1-pirrolidinil)-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



15 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 3-(1-pirrolidinil)benzoico
 (57,4 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,50 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió
 DIPEA (252 μ l, 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el
 disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico
 para obtener **E7** (50 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,17 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,07 (1H,
 20 d), 6,97 (1H, s), 6,62 (2H, m), 4,70 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,27 (4H, m), 3,18 (2H, dt), 1,95 (6H, m), 1,57 (2H, m),
 MS(ES+) 391 [M+H] $^+$.

Ejemplo 8 (E8)

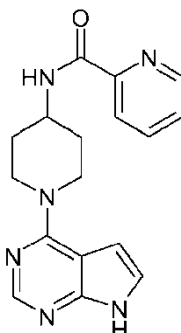
3-(4-morfolinil)-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



5 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 3-(4-morfolinil)benzoico (62,2 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,50 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (252 μ l, 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E8** (45 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,17 (2H, d), 7,35 (1H, s), 7,30 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,72 (4H, t), 3,20 (2H, dt), 3,13 (4H, t), 1,90 (2H, m), 1,57 (2H, m), MS(ES+) 407 [M+H] $^+$.

Ejemplo 9 (E9)

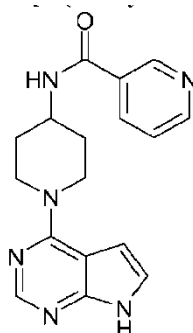
N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-2-piridincarboxamida



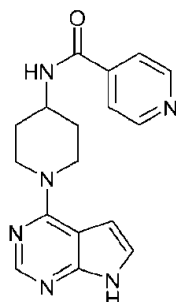
10 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 2-piridincarboxílico (36,9 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,50 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (252 μ l, 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E9** (23 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,70 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,05 (1H, d), 8,0 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,20 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,70 (2H, m), MS(ES+) 323 [M+H] $^+$.

Ejemplo 10 (E10)

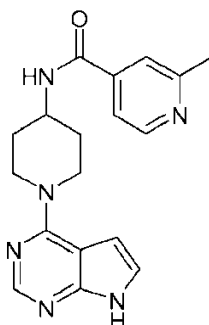
N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-piridincarboxamida



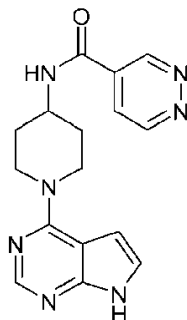
20 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (100 mg), ácido 3-piridincarboxílico (56,7 mg, 0,460 mmol), HATU (210 mg, 0,552 mmol) y HOAt (37,60 mg, 0,276 mmol) en DMF (2,3 ml) se le añadió DIPEA (386 μ l, 2,209 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de pH alto para obtener **E10** (113 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 9,0 (1H, s), 8,70 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,17 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,17 (1H, d), 6,62 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,17 (1H, m), 3,22 (2H, dt), 1,95 (2H, m), 1,55 (2H, m), MS(ES+) 323 [M+H] $^+$.

Ejemplo 11 (E11)***N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida**

5 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (100 mg), ácido 4-piridincarboxílico (56,7 mg, 0,460 mmol), HATU (210 mg, 0,552 mmol) y HOAt (37,60 mg, 0,276 mmol) en DMF (2,3 ml) se le añadió DIPEA (386 μ l, 2,209 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de pH alto para obtener **E11** (75 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,70 (2H, d), 8,57 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,72 (2H, d), 7,18 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,20 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 323 [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 12 (E12)**2-metil-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida**

15 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (100 mg), ácido 2-metil-4-piridincarboxílico (63,1 mg, 0,460 mmol), HATU (210 mg, 0,552 mmol) y HOAt (37,60 mg, 0,276 mmol) en DMF (2,3 ml) se le añadió DIPEA (386 μ l, 2,209 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de pH alto para obtener **E12** (72 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,55 (2H, m), 8,17 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,25 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,53 (2H, m), MS(ES+) 337 [M+H] $^+$.

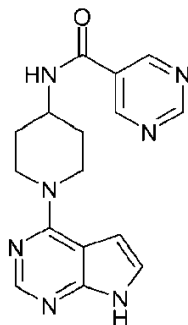
20 Ejemplo 13 (E13)***N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridazincarboxamida**

25 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (100 mg), ácido 4-piridazincarboxílico (57,1 mg, 0,460 mmol), HATU (210 mg, 0,552 mmol) y HOAt (37,60 mg, 0,276 mmol) en DMF (2,3 ml) se le añadió DIPEA (386 μ l, 2,209 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico

para obtener **E13** (44 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 9,55 (1H, s), 9,42 (1H, d), 8,80 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,0 (1H, d), 7,20 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,70 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,25 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 324 [M+H] $^+$.

Ejemplo 14 (E14)

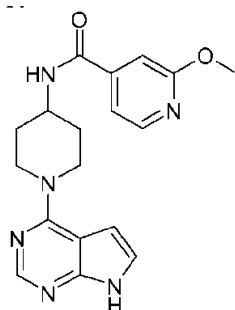
5 **N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida**



10 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 5-pirimidincarboxílico (37,2 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,50 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (252 μl , 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de pH alto para obtener **E14** (21 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 9,30 (1H, s), 9,15 (2H, s), 8,65 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,17 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,65 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,25 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,55 (2H, m), MS(ES+) 324 [M+H] $^+$.

Ejemplo 15 (E15)

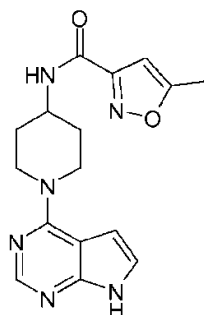
15 **2-(metiloxi)-N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida**



20 A una mezcla de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (65,2 mg), ácido 2-(metiloxi)-4-piridincarboxílico (45,9 mg, 0,300 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) y HOAt (24,50 mg, 0,180 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió DIPEA (252 μl , 1,440 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después el disolvente se eliminó al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de pH alto para obtener **E15** (40 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,50 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,20 (2H, d), 6,60 (1H, d), 4,67 (2H, dt), 4,15 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,20 (2H, dt), 1,90 (2H, m), 1,55 (2H, m), MS(ES+) 353 [M+H] $^+$.

Ejemplo 16 (E16)

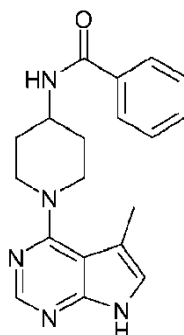
25 **5-metil-N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-isoxazolcarboxamida**



Se añadió cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo (0,029 g, 0,200 mmol) en DCM (1 ml) y DMF (0,5 ml) a una disolución de 1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (0,043 g) en DMF (1,5 ml) en presencia de morfolina sobre un soporte polimérico (0,279 g, 0,600 mmol, carga 2,15 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina de morfolina se retiró mediante filtración y se lavó con una mezcla de DCM:DMF (1:1). El cloruro de ácido sin reaccionar se retiró mediante filtración en un cartucho de Si-NH₂ [Biotage], eluyendo con una mezcla de DCM:DMF 1:1, y después los disolventes se eliminaron al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener **E16** (23,4 mg), RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 11,70 (1H, sa), 8,64 (1H, d), 8,14 (1H, s), 7,18 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,52 (1H, s), 4,71 (2H, dt), 4,12 (1H, m), 3,15 (2H, dt), 2,44 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,60 (2H, m), MS(ES+) 326 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 17 (E17)

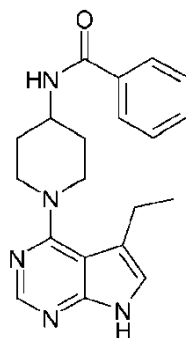
***N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**



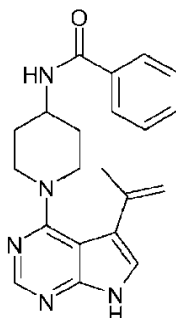
Una mezcla de 4-cloro-5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **D4** (136 mg), *N*-4-piperidinilbenzamida (249 mg, 1,217 mmol) y DIPEA (0,354 ml, 2,029 mmol) en NMP (1 ml) se calentó en el microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se añadió EtOAc (10 ml) a la mezcla y se formó un precipitado, que se retiró mediante filtración; se demostró que era el material de partida de piperidinilbenzamida remanente. El filtrado se diluyó con más EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). Tras el tercer lavado, se formó un precipitado, que se retiró mediante filtración; se descubrió que estaba formado principalmente por el producto deseado. El filtrado se secó (separador de fases) y se concentró para obtener otro sólido. Ambos sólidos se purificaron mediante MDAP y las fracciones puras se reunieron y se concentraron al vacío antes de secar con una pistola de secado para obtener **E17** (117 mg), RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 11,54 (1H, sa), 8,48 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,86 (2H, d), 7,52 (1H, t), 7,45 (2H, t), 7,08 (1H, s), 4,13-3,98 (3H, m), 3,04 (2H, t), 2,33 (3H, s), 1,93 (2H, dd), 1,72 (2H, ddd), MS(ES+) 336 [M+H]⁺.

Ejemplo 18 (E18)

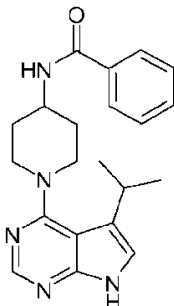
***N*-[1-(5-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**



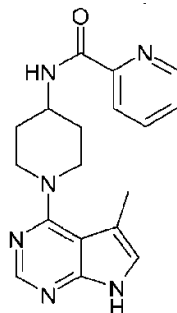
Una mezcla de *N*-[1-[5-etil-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida **D7** (174 mg) y carbonato de cesio (347 mg, 1,066 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una LCMS mostró pérdida del material de partida, por lo cual la mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se aisló (separador de fases) y después se concentró. El material bruto se purificó mediante MDAP para obtener **E18** (6 mg), RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 11,59 (1H, sa), 8,38 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,78 (2H, d), 7,52 (1H, t), 7,46 (2H, t), 7,09 (1H, s), 4,06 (1H, m), 3,95 (2H, d), 3,02 (2H, t), 2,77 (2H, q), 1,94 (2H, d), 1,76 (2H, ddd), 1,26 (3H, t), MS(ES+) 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 19 (E19)***N*-{1-[5-(1-metiletenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida**

5 Una mezcla de *N*-{1-[5-(1-metiletenil)-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D8** (100 mg) y carbonato de cesio (195 mg, 0,598 mmol) en THF (1,4 ml) y MeOH (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una LCMS mostró la pérdida completa del material de partida, aunque aún estaban presentes unos cuantos productos. La mezcla se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml), y después la capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), antes de secar (MgSO₄) y filtrar, y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante MDAP y la única fracción pura se concentró al vacío para obtener **E19** (12 mg) como un sólido blanco, RMN de ¹H (*d*6-DMSO) δ 11,88 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,27 (1H, s), 7,85 (2H, d), 7,51 (1H, t), 7,44 (2H, t), 7,31 (1H, s), 5,10 (2H, s), 4,10 (2H, d), 4,02 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,13 (3H, s), 1,83 (2H, d), 1,67 (2H, ddd), MS(ES⁺) 362 [M+H]⁺.

Ejemplo 20 (E20)***N*-{1-[5-(1-metiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida**

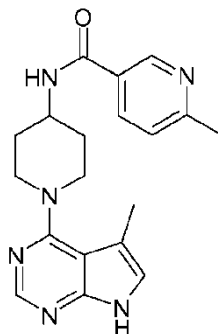
15 A una disolución de *N*-{1-[5-(1-metiletil)-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D9** (140 mg) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (272 mg, 0,834 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Una LCMS mostró una pequeña cantidad del material de partida, por lo cual la reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) antes de secarla (MgSO₄), filtrarla y eliminar el disolvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante MDAP. Las fracciones que contenían el compuesto se concentraron y se secaron en una estufa de vacío para producir **E20** (23 mg) como un sólido blanco, RMN de ¹H (*d*6-DMSO) δ 11,62 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,26 (1H, s), 7,88 (2H, d), 7,52 (1H, t), 7,46 (2H, t), 7,09 (1H, s), 4,05 (1H, m), 3,90 (2H, d), 3,16 (1H, septete), 3,00 (2H, t), 1,94 (2H, d), 1,77 (2H, ddd), 1,28 (6H, d), MS(ES⁺) 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 21 (E21)***N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-2-piridincarboxamida**

A una mezcla de ácido 2-piridincarboxílico (41,4 mg, 0,336 mmol), EDC (68,7 mg, 0,359 mmol), HOBt (54,9 mg, 0,359 mmol) y DIPEA (0,098 ml, 0,560 mmol) en DCM (1 ml), preagitada durante 10 minutos, se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (60 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se repartió entre DCM (4 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (4 ml), y la fase acuosa se extrajo con más DCM (4 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se concentraron al vacío y se purificaron mediante MDAP. Después, el disolvente se eliminó al vacío de las fracciones que contenían el producto para obtener **E21** (34 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,52 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,06 (1H, d), 8,00 (1H, t), 7,61 (1H, t), 7,06 (1H, s), 4,08 (1H, m), 4,00 (2H, d), 3,05 (2H, t), 2,37 (3H, s), 2,0-1,7 (4H, m), MS(ES+) 337 [M+H] $^+$.

Ejemplo 22 (E22)

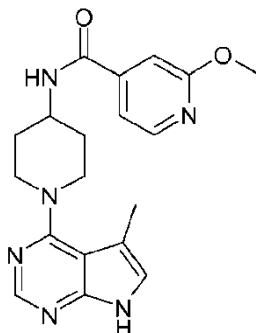
10 6-metil-N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-piridincarboxamida



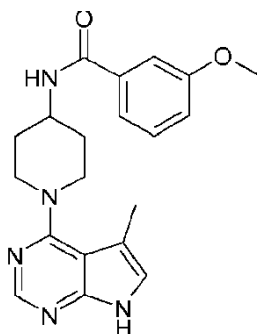
A una mezcla de ácido 6-metil-3-piridincarboxílico (46,1 mg, 0,336 mmol), EDC (68,7 mg, 0,359 mmol), HOBt (54,9 mg, 0,359 mmol) y DIPEA (0,098 ml, 0,560 mmol) en DCM (1 ml), preagitada durante 10 minutos, se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (60 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se repartió entre DCM (4 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (4 ml), y la fase acuosa se extrajo con más DCM (4 ml). Las fracciones orgánicas reunidas se concentraron al vacío y se purificaron mediante MDAP. Después, el disolvente se eliminó al vacío de las fracciones que contenían el producto para obtener **E22** (14 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,53 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,07 (1H, s), 4,08 (1H, m), 4,02 (2H, d), 3,95 (2H, t), 2,47 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,95 (2H, d), 1,73 (2H, ddd), MS(ES+) 351 [M+H] $^+$.

Ejemplo 23 (E23)

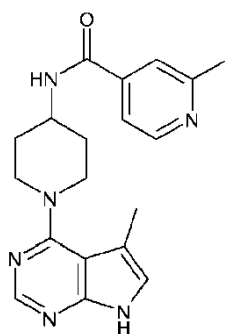
2-(metiloxi)-N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida



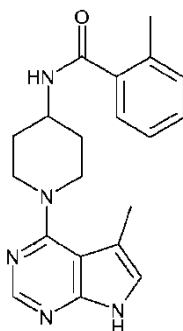
Una mezcla de ácido 2-(metiloxi)-4-piridincarboxílico (40 mg, 0,261 mmol), EDC (80 mg, 0,418 mmol), HOBt (64,1 mg, 0,418 mmol) y DIPEA (0,114 ml, 0,654 mmol) en DCM (1 ml) se preagitó durante 10 minutos antes de añadir clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (70 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción después se repartió entre DCM (4 ml) y NaOH 2 M (4 ml), y la fase orgánica se secó (separador de fases) antes de concentrarla al vacío. El material bruto después se purificó mediante MDAP. Después de concentrar las fracciones que contenían el producto al vacío, la mezcla se trituró con Et₂O y se filtró para obtener el compuesto del título **E23** como un sólido blanco (16 mg), RMN de ^1H (*d6*-DMSO) δ 11,54 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,21 (1H, s), 7,07 (1H, s), 4,14-3,99 (3H, m), 3,89 (3H, s), 3,05 (2H, t), 2,36 (3H, s), 1,94 (2H, d), 1,73 (2H, ddd), MS(ES+) 367 [M+H] $^+$.

Ejemplo 24 (E24)**3-(metiloxi)-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

5 A una mezcla de clorhidrato de 1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (70 mg) y DIPEA (0,159 ml, 0,908 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de 3-(metiloxi)benzoílo (56,8 mg, 0,333 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla se repartió entre DCM (4 ml) y bicarbonato de sodio acuoso (4 ml). Después la fase orgánica se lavó con HCl 2 M (4 ml) antes de secarse (separador de fases) y concentrarse. El producto bruto se purificó mediante MDAP, pero el producto no era puro, de modo que se purificó mediante una cromatografía en sílice eluyendo con MeOH al 2-10% en DCM para obtener **E24** (17 mg) como un sólido blanco, RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 11,53 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,08 (1H, d), 7,07 (1H, s), 4,12-3,99 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,04 (2H, t), 2,37 (3H, s), 1,94 (2H, d), 1,74 (2H, ddd), MS(ES⁺) 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 25 (E25)**2-metil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida**

15 A una mezcla de ácido 2-metil-4-piridincarboxílico (41 mg, 0,299 mmol), EDC (86 mg, 0,448 mmol), HOBt (68,6 mg, 0,448 mmol) y DIPEA (0,130 ml, 0,747 mmol) en DCM (1 ml), preagitada durante 10 minutos, se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (80 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se purificó mediante MDAP para obtener el compuesto del título **E25** (37 mg), RMN de ¹H (*d6*-DMSO) δ 11,52 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,07 (1H, s), 4,11-3,99 (3H, m), 3,06 (2H, t), 2,53 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,94 (2H, d), 1,73 (2H, ddd), MS(ES⁺) 351 [M+H]⁺.

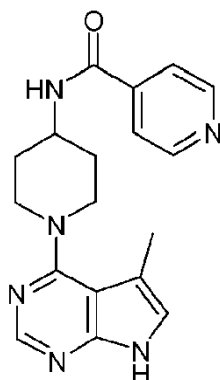
Ejemplo 26 (E26)**2-metil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

25

A una mezcla de clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (70 mg) y DIPEA (0,11 ml, 0,605 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de 2-metilbenzoílo (70,2 mg, 0,454 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se purificó mediante MDAP para obtener el compuesto del título **E26** (25 mg) como un sólido de color rosa pálido, RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,55 (1H, sa), 8,26 (1H, d), 8,21 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,06 (1H, s), 4,0 (3H, m), 3,06 (2H, t), 2,35 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,67 (2H, m), MS(ES+) 350 [M+H] $^+$.

Ejemplo 27 (E27)

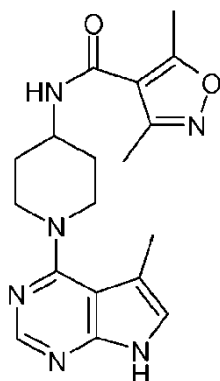
N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida



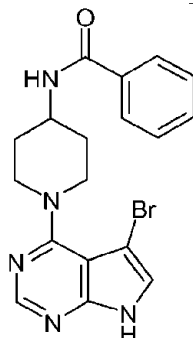
A una disolución de ácido 4-piridincarboxílico (59,8 mg, 0,486 mmol), EDC.HCl (115 mg, 0,598 mmol), HOBt (92 mg, 0,598 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,163 ml, 0,934 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml), agitada durante 10 minutos, se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina (100 mg), **D11**, y la reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se purificó mediante MDAP de pH alto para obtener el compuesto del título **E27** (45 mg), RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,53 (1H, s), 8,72 (2H, d), 8,66 (1H, d), 8,22 (1H, s), 7,78 (2H, d), 7,07 (1H, s), 4,09 (1H, m), 4,02 (2H, d), 3,06 (2H, t), 2,37 (3H, s), 1,95 (2H, d), 1,74 (2H, ddd), MS(ES+) 337 [M+H] $^+$.

Ejemplo 28 (E28)

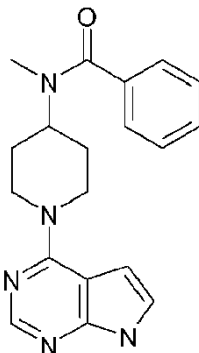
3,5-dimetil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-isoxazolcarboxamida



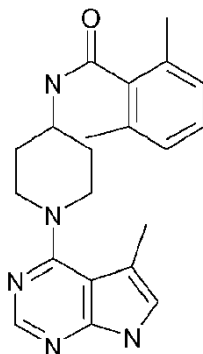
A una mezcla de ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxílico (68,5 mg, 0,486 mmol), EDC.HCl (115 mg, 0,598 mmol), HOBt (92 mg, 0,598 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,163 ml, 0,934 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml), agitada durante 10 minutos, se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina (100 mg), **D11**, y la reacción se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla se purificó mediante MDAP de pH alto para obtener el compuesto del título **E28** (60 mg), RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,53 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,07 (1H, s), 4,02-3,94 (3H, m), 3,07 (2H, t), 2,48 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,96 (2H, d), 1,68 (2H, ddd), MS(ES+) 355 [M+H] $^+$.

Ejemplo 29 (E29)**N-[1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

5 A una mezcla de *N*-{1-[5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida (100 mg), **D6**, en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (181 mg, 0,555 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (15 ml), y la fase orgánica se secó (separador de fases) y el disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se purificó mediante MDAP para obtener el compuesto del título **E29** (32 mg) como un sólido blanco. RMN de ¹H (*d*₆-DMSO) δ 12,24 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,29 (1H, s), 7,87 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,53 (1H, t), 7,46 (2H, t), 4,18 (2H, d), 4,08 (1H, m), 3,09 (2H, t), 1,94 (2H, d), 1,81 (2H, ddd), MS(ES⁺) 400 [M(C₁₈H₁₈⁷⁹BrN₅O)+H]⁺.

Ejemplo 30 (E30)**N-metil-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

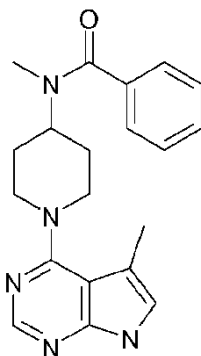
15 Se añadió DIPEA (642 μl, 3,67 mmol) a una mezcla de *N*-metil-1-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D13** (177 mg), ácido benzoico (93 mg, 0,765 mmol), HATU (349 mg, 0,918 mmol), aza-HOBt (62,5 mg, 0,459 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (2551 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después los disolventes se evaporaron. Por último, el producto bruto se purificó mediante MDAP empleando un método de pH alto. Debido a los resultados de la RMN, el sólido se volvió a purificar empleando el método de MDAP de pH alto. Las fracciones de cada MDAP se reunieron y se evaporaron para producir un sólido blanco de **E30** en 51 mg. LCMS [M+H]⁺ 336,19 a 0,62 min (ensayo de 2 minutos).

Ejemplo 31 (E31)**Clorhidrato de 2,6-dimetil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

5 A una mezcla de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina (**D11a**) (60 mg) y cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (40,5 mg, 0,240 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Fluorochem o Butt Park) en diclorometano (DCM) (1 ml) a 0 °C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,361 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Una LCMS demostró que la reacción era incompleta y que aparecían subproductos. Se añadió más cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (40,5 mg, 0,240 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,361 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h y se dejó en reposo durante 60 h (a lo largo de un fin de semana). El disolvente se retiró al vacío y el producto bruto se purificó mediante MDAP para producir 20 mg del producto. Este resultó muy insoluble y se disolvió en HCl 2 M, seguido de la evaporación del disolvente para formar la sal clorhidrato de **E31** como un sólido de color rosa brillante en 15 mg. LCMS [M+H]⁺ 364,16 a 0,71 min (ensayo de 2 minutos).

Ejemplo 32 (E32)

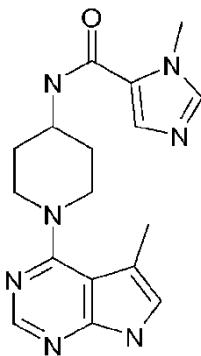
N-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



15 A la 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **D4** (0,154 g) y N-metil-N-4-piperidinilbenzamida **D15** (0,2 g) se le añadió etanol (5 ml) y la reacción se calentó a 150 °C durante 30 minutos en el microondas. La reacción se calentó de nuevo a 150 °C durante 20 minutos. Durante el enfriamiento se formó un precipitado blanco. Este precipitado se retiró mediante filtración y se lavó con etanol antes de secarse al vacío a 40 °C para obtener el producto en 49 mg. El filtrado se retiró al vacío y el residuo bruto se purificó mediante MDAP empleando el método del ácido fórmico. Las fracciones que se correspondían con el producto deseado se reunieron y se eliminó el disolvente para obtener el producto **E32** en 22 mg. LCMS [M+H]⁺ 350,12 a 0,66 min (ensayo de 2 minutos).

Ejemplo 33 (E33)

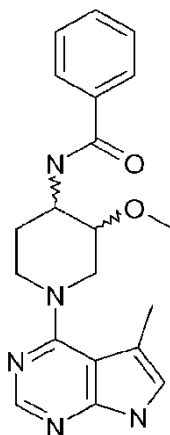
1-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-1H-imidazol-5-carboxamida



25 A una mezcla de ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (61,2 mg, 0,486 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Maybridge, Apollo o Butt Park), EDC (107 mg, 0,560 mmol), HOBt (86 mg, 0,560 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,163 ml, 0,934 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml), preagitada durante 10 minutos, se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (100 mg) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con más DCM y después las fracciones orgánicas reunidas se secaron (separador de fases) y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante MDAP para obtener el producto **E33** en 33 mg como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 340,23 a 1,66 min (ensayo de 5 minutos).

Ejemplos 34-35

N-[3-(metiloxi)-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida (E34 y E35)



- 5 Una suspensión de N-[3-(metiloxi)-4-piperidinil]benzamida **D21** (440 mg), 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**D4**) (315 mg, 1,88 mmol) y carbonato de cesio (306 mg, 0,94 mmol) en EtOH (5 ml) se sometió a microondas a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH 50/1, DCM/ MeOH 15/1 para obtener un isómero puro **E34** en 150 mg como un sólido blanco. LCMS [M+H] 366 a 1,54 min (ensayo de 5 minutos).
- 10 El otro isómero necesitó de otra purificación mediante HPLC preparativa (columna: Shimadzu 20 mm x 250 mm x 2; fase móvil A, disolución de NH₄HCO₃ 10 mmol/l, B MeCN; caudal 30 ml/min 0-7,5 min MeCN al 40%, 7,5-7,8 min al 40-95% , 7,8-12,8 min MeCN al 95%) para obtener el isómero **E35** en 85 mg como un sólido blanco. LCMS [M+H] 366 a 1,51 min (ensayo de 5 minutos).

Separación quiral de E35 para obtener E36 y E37

- 15 *Condiciones analíticas:*

Chiralpak AD (4,6 mm x 250 mm, 10 μm)

Heptano:etanol (50:50) en v/v, mezclado con bomba; caudal = 1,0 ml/min

Absorbancia de U.V. a 254 nm

Inyección del automuestreador (10 μl o 25 ul en la columna)

- 20 Tiempo de ensayo isocrático = 20 minutos

Condiciones preparativas:

Chiralpak AD (4,6 mm x 250 mm, 10 μm)

Heptano:etanol (50:50) en v/v, mezclado con bomba; caudal = 17,0 ml/min

Absorbancia de U.V. a 215 nm

- 25 Inyección del automuestreador (900 μl en la columna)

Tiempo de ensayo isocrático = 20 minutos

Método:

Se utilizaron 50 mg para el método preparativo, de los cuales se retiró aproximadamente 1 mg y se disolvió en 1 ml de EtOH para el desarrollo del método.

- 30 El método se desarrolló como se describe en la sección de condiciones analíticas:

Enantiómero de elución más rápida = 6,2 minutos

Enantiómero de elución más lenta = 10,8 minutos

Se disolvieron 49 mg en 4 ml de etanol.

Se inyectaron 900 μ l en la columna x 4 y la muestra se purificó empleando el método preparativo descrito anteriormente.

- 5 Los enantiómeros de elución más rápida (vial 11 en el cromatograma representativo) se recogieron y se reunieron. Se retiró una pequeña parte alícuota (1 ml) para el análisis QC. La muestra se secó empleando un evaporador rotatorio. Se recuperaron 23 mg del enantiómero de elución más rápida, **E36**.

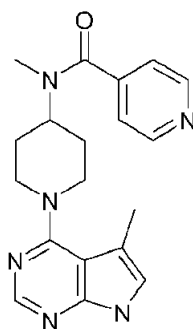
e.e = >99,9% (no hay pruebas del otro enantiómero)

- 10 Los enantiómeros de elución más lenta (vial 12 en el cromatograma representativo) se recogieron y se reunieron. Se retiró una pequeña parte alícuota (1 ml) para el análisis QC. La muestra se secó empleando un evaporador rotatorio. Se recuperaron 23 mg del enantiómero de elución más lenta, **E37**.

e.e. = 98,5%

Ejemplo 38 (E38)

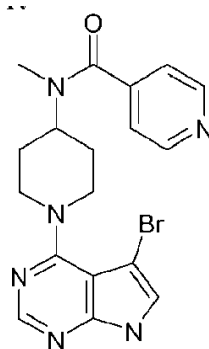
N-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida



- 15 Se disolvió ácido 4-piridincarboxílico (52,4 mg, 0,426 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) bajo una corriente de argón. Se añadió HATU (148 mg, 0,390 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió clorhidrato de N-metil-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D23** (100 mg). Después de 20 minutos de agitación, se añadió diisopropiletilamina (45,9 ml, 0,355 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 h. Se añadieron 10 ml de DCM a la mezcla. El tratamiento se realizó con 2 x 10 ml de Na₂CO₃ y 10 ml de salmuera. La capa orgánica se filtró con un separador de fases. El disolvente se eliminó al vacío. El material bruto después se purificó mediante MDAP de pH alto. Las fracciones se recogieron y se evaporaron para obtener el producto **E38** en 14 mg. El producto se secó durante la noche en un secador de vacío. LCMS [M+H]⁺ 351,14 a 1,74 min (ensayo de 5 min). Después de la MDAP quedó algo de material en el vial, que se purificó con otra MDAP para obtener 14 mg más del material deseado **E38**. LCMS [M+H]⁺ 351,08 a 1,75 min (ensayo de 5 minutos).
- 20
- 25

Ejemplo 39 (E39)

N-[1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-N-metil-4-piridincarboxamida

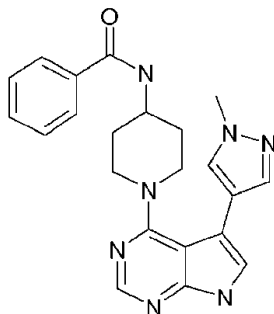


- 30 Se disolvió N-[1-(5-bromo-7-(fenilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-N-metil-4-piridincarboxamida **D26** (41 mg) con tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y metanol (0,500 ml). Se añadió carbonato de cesio (72,2 mg, 0,221 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica reunida se filtró con un separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se purificó mediante MDAP. Se evaporó el

disolvente y se introdujo en una estufa de vacío para obtener el producto **E39** en 0,0168 g como un polvo blanco. LCMS [M+H]⁺ 414,94/416,94 a 1,86 min (ensayo de 5 min).

Ejemplo 40 (E40)

N-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida



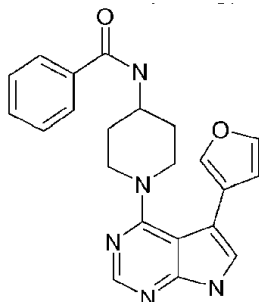
5

Una mezcla de *N*-{1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D27** (160 mg) y carbonato de cesio (285 mg, 0,88 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (4 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc, seguido de agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para obtener un producto bruto. Este se purificó mediante una preparación de TLC, eluyendo con EtOAc para obtener 50 mg del producto deseado **E40**. LCMS [M+H]⁺ 402,2 a 1,44 min (ensayo de 5 minutos).

10

Ejemplo 41 (E41)

N-{1-[5-(3-furanil)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida

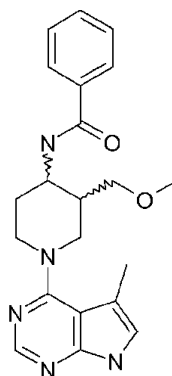


15 Se agitaron *N*-{1-[5-(3-furanil)-7-(fenilsulfonyl)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D28** (60 mg) y carbonato de cesio (110 mg, 0,34 mmol) en MeOH (1,5 ml) y THF (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se filtró y se concentró para obtener un producto bruto. Se purificó mediante una preparación de TLC para obtener 30 mg del producto impuro. Se volvió a purificar mediante una HPLC preparativa (Venusti XBP C18 10 μM, 100Å m 30 x 250 mm, A: TFA al 0,1%/agua, B: MeCN, 0-6,8 mins MeCN al 25-75%, 6,8-7,0 min MeCN al 75-95%, 7,0-10 min MeCN al 95-95%, caudal 40 ml/min) para obtener 10 mg del producto deseado **E41**. LCMS [M+H]⁺ 388,2 a 1,12 min (ensayo de 5 minutos).

20

Ejemplo 42 (E42)

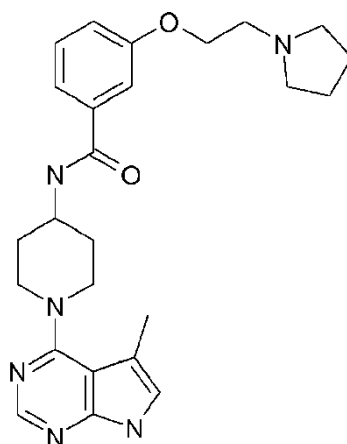
N-[3-[(metiloxi)metil]-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



Se disolvieron 4-cloro-5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **D4** (218 mg), *N*-{3-[(metiloxi)metil]-4-piperidinil}benzamida **D35** (500 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (504 mg, 3,9 mmol) en NMP (10 ml). El tubo se selló y la reacción se realizó en el microondas. La reacción se calentó a 150 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre acetato de etilo (120 ml), y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se recogió y se secó con MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente. Se realizó una purificación del producto bruto mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH 30/1, para obtener el producto. Se volvió a purificar mediante una HPLC preparativa (columna: x-Bridge C18sun, 30 x, 50 mm; fase móvil: A, NH₃.H₂O 10 mmol/l, B, ACN; gradiente: ACN al 35-40% en 6-7 min), T.r. 6,3 min para obtener el producto **E42** como un sólido amarillo en 86 mg. LCMS [M+H] 380,2 a 1,57 min (mezcla de 2 isómeros) (ensayo de 5 min)

10 Ejemplo 43 (E43)

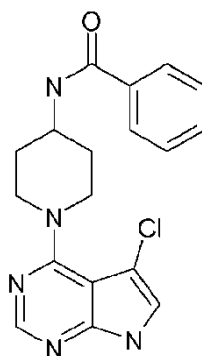
N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-{[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi}benzamida



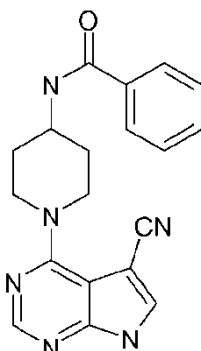
Se disolvió el ácido 3-{[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi}benzoico **D38** (200 mg) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (171 mg, 0,98 mmol) bajo una atmósfera de argón en MeCN (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió *N*-metilmorfolina (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. A esta mezcla se le añadió clorhidrato de 1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11** (240 mg) en porciones pequeñas, y después la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se filtró y se concentró para obtener un producto bruto. Este producto se purificó mediante una HPLC preparativa (A NH₄HCO₃ al 0,01%/agua, B: ACN, 0-8 min al 25-50%, al 50%-60% 8-12 min, al 60%-95% 12-15 min, al 95-95% 15-18 min) para obtener 50 mg de un sólido blanco del producto deseado **E43**. LCMS [M+H] 449,2 a 1,52 min (ensayo de 5 minutos).

Ejemplo 44 (E44)

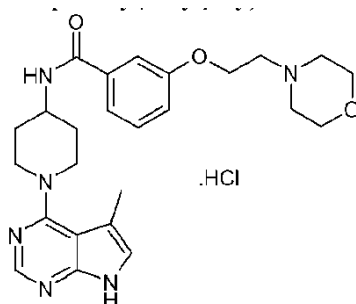
N-[1-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



Se disolvió *N*-{1-[5-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida **D41** (240 mg) y metóxido de sodio (157 mg, 2,9 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 30 min y después se extrajo con EtOAc (150 ml), y se lavó con agua (60 ml) y salmuera (2 x 60 ml). Se obtuvo un aceite amarillo y el disolvente se eliminó para obtener un sólido amarillo que se purificó mediante una HPLC preparativa (fase móvil: A: NH₄HCO₃ al 0,01%/H₂O, B: ACN. Columna Shimadzu PRC-ODS 10,0 uM, 20 x 250 mm, método: 0-7,8 min ACN al 40-50%, 8-10 min ACN al 95-95%, caudal, 30 ml/min, para obtener el producto **E44** como un sólido de color ceniza en 73 mg. LCMS [M+H] 356,0 a 1,58 min (ensayo de 5 minutos).

Ejemplo 45 (E45)**N-[1-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**

5 Se disolvió *N*-[1-[5-ciano-7-({[2-(trimetilsilil)etil]oxi}metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida **D44** (69 mg) y LiBF₄ (85 mg, 0,9 mmol) en MeCN (10 ml) y después la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3/1-1/1 para obtener el producto deseado **E45** como un sólido amarillo en 48 mg. LCMS [M+H]⁺ 347,0 a 1,49 min (ensayo de 5 minutos).

Ejemplo 46 (E46)10 **Clorhidrato de N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-[[2-(4-morfolinil)etil]oxi]benzamida**

15 A una disolución de 1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11a** (99 mg), ácido 3-[[2-(4-morfolinil)etil]oxi]benzoico **D51** (90 mg, 0,358 mmol) y DIPEA (0,188 ml, 1,075 mmol) en una mezcla de disolventes de NMP (5 ml) y DCM (5 ml) agitada a 20 °C se le añadió EDC (200 mg, 1,043 mmol) y HOBt (200 mg, 1,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica reunida se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante Gilson GX-281.

Instrumento: Gilson 281

Fase móvil: A = NH₄HCO₃ al 0,01%/H₂O, B = MeCN

20 Caudal: 30,0 ml/minuto

Columna: Shimadzu PRC-ODS 15 µm 19 mm x 250 mm

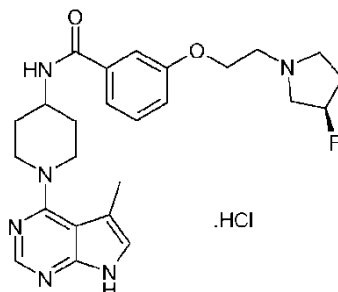
Método: B:A=	de 35%:65% a 45%:55%	0 a 7 minutos
	95%:5%	7 a 14 minutos

Pico diana: a 8,0 minutos

25 El pico diana se recogió y se concentró y acidificó para obtener la sal HCl del compuesto diana **E46** en 145 mg como un sólido blanco. LCMS, tiempo de retención = 1,48 minutos, [M-C₆H₁₂NO]⁺ 350 (ensayo de 5 minutos)

Ejemplo 47 (E47)

Clorhidrato de 3-({2-[(3*R*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]etil}oxi)-*N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



- 5 A una disolución de 1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11a** (241 mg), ácido 3-({2-[(3*R*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]etil}oxi)benzoico **D52** (220 mg) y DIPEA (400 mg, 3,09 mmol) en una mezcla de disolventes de NMP (5 ml) y DCM (15 ml) agitada a 20 °C se le añadió EDC (237 mg, 1,236 mmol) y HOBT (220 mg, 1,437 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La capa orgánica reunida se secó con Na₂SO₄ y se concentró.
- 10 El residuo se purificó mediante Gilson GX-281.

Instrumento: Gilson 281

Fase móvil: A = NH₄HCO₃ al 0,01%/H₂O, B = MeCN

Caudal: 30,0 ml/minuto

Columna: Shimadzu PRC-ODS 15 µm 19 mm x 250 mm

Método: B:A=	de 35%:65% a 45%:55%	0 a 7 minutos
	95%:5%	7 a 14 minutos

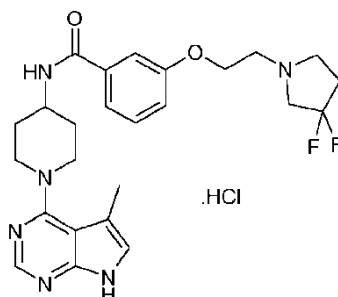
15

Pico diana: a 7,5 min

El pico diana se recogió y se concentró y acidificó para obtener la sal HCl del compuesto del título **E47** como un sólido de color rosa. LCMS, tiempo de retención = 1,56 mins, [M+H]⁺ 467 (ensayo de 5 min)

Ejemplo E48 (E48)

- 20 **Clorhidrato de 3-{{2-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil]etil}oxi)-*N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida**



- 25 A una disolución del ácido 3-{{2-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil]etil}oxi)benzoico **D53** (127 mg), EDC (149 mg, 0,778 mmol) y HOBT (119 mg, 0,778 mmol) en DCM (15 ml) agitada a 25 °C se le añadió una disolución de 1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11a** (90 mg) y DIEA (201 mg, 1,556 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Después la mezcla se lavó con agua (30 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2) y las capas orgánicas reunidas se concentraron.

El residuo se purificó con gel de sílice (DCM/MeOH = 100/5, TEA al 0,5%) y se obtuvieron aproximadamente 130 mg del producto bruto. El producto bruto se purificó mediante la preparación de HPLC en un Gilson GX-281.

Instrumento: Gilson 281

Fase móvil: A = NH₄HCO₃ 10 M/H₂O, B = MeCN

5 Caudal: 30,0 ml/minuto

Columna: Shimadzu PRC-ODS 15 µm 19 mm x 250 mm

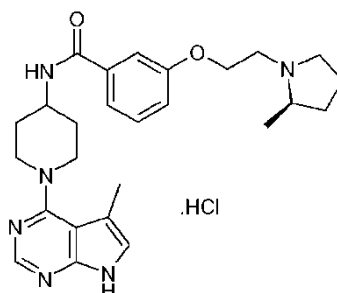
Método: B:A=	de 40%:60% a 60%:40%	0 a 7 minutos
	95%:5%	7 a 14 minutos

Pico diana: a 8,5 min

10 El pico diana se recogió y se concentró y acidificó para obtener la sal HCl del compuesto del título **E48** en 61,6 mg como un sólido blanco.

Ejemplo E49 (E49)

Clorhidrato de 3-({2-[(2R)-2-metilpirrolidinil]etil}oxi)-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida



15 A una disolución del ácido 3-({2-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]etil}oxi)benzoico **D54** (116 mg), HOBT (119 mg, 0,778 mmol) y EDC (149 mg, 0,778 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) agitada a 25 °C se le añadió una disolución de 1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D11a** (90 mg, 0,389 mmol) y DIEA (201 mg, 1,556 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (NMP) (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Después la mezcla se lavó con agua (30 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2) y las capas orgánicas reunidas se concentraron. El residuo se purificó con gel de sílice (DCM/MeOH = 100/5, TEA al 0,5%) y se obtuvieron 120 mg del producto bruto. El producto bruto se purificó mediante la preparación de HPLC en un Gilson GX-281.

Instrumento: Gilson 281

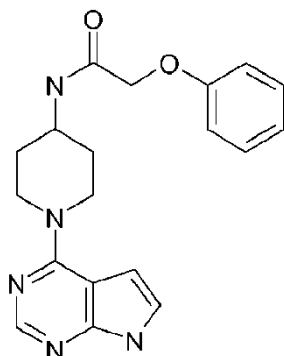
Fase móvil: A = NH₄HCO₃ 10 M/H₂O, B = MeCN

25 Caudal: 30,0 ml/minuto

Columna: Shimadzu PRC-ODS 15 µm 19 mm x 250 mm

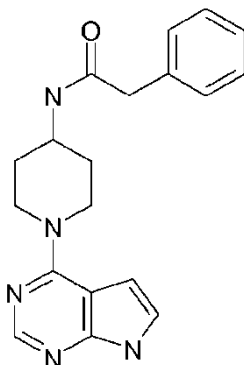
Método: B:A=	de 46%:54% a 55%:45%	0 a 7,2 minutos
	de 55%:45% a 95%:5%	7,2 a 7,5 minutos
	95%:5%	7,5 a 11,5 minutos

El pico diana se recogió y se concentró y acidificó para obtener la sal HCl del compuesto del título **E49** en 78,2 mg como un sólido blanco. LCMS, tiempo de retención = 1,55 mins, [M+H]⁺ 463 (ensayo de 5 min)

Ejemplo 50**2-(feniloxi)-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]acetamida (sal formiato)**

5 Se añadió cloruro de feniloxiacetilo (0,033 ml, 0,240 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich o Fluka) en DCM (1,5 ml) a una disolución de 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (0,043 g, 0,200 mmol) y POL-NMM (0,279 g, 0,600 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en un minibloque. La mezcla resultante se lavó empleando DCM:DMF (1:1) y se retiró el cloruro de ácido empleando un cartucho de NH₂. Después, los disolventes se evaporaron durante la noche empleando un Genevac.

10 Por último, el producto bruto se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener el producto **E50** en 36 mg. LCMS: [M+H]⁺ 352,05 a 064 min (ensayo de 2 min) base libre.

Ejemplo 51**2-fenil-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]acetamida (sal formiato)**

15 Se añadió cloruro de fenilacetilo (0,037 ml, 0,240 mmol, disponible en el mercado, por ejemplo en Sigma-Aldrich o Fluka) en diclorometano (DCM) (1,5 ml) a una disolución de 1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinamina **D2** (0,043 g) y POL-NMM (0,279 g, 0,600 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en un minibloque. La mezcla resultante se lavó empleando DCM:DMF (1:1) y se retiró el cloruro de ácido empleando un cartucho de NH₂. Después, los disolventes se evaporaron durante la noche empleando un Genevac.

20 Por último, el producto bruto se purificó mediante MDAP empleando un método de ácido fórmico para obtener el producto **E51** en 24 mg. LCMS [M+H]⁺ 336,06 a 0,62 min (ensayo de 2 minutos).

Ejemplo 52: Determinación de la actividad inhibitora de ASK1

Descripción de la tecnología IMAP™

25 La actividad ASK1 se midió en un ensayo de polarización de fluorescencia basada en la afinidad de iones metálicos inmovilizados (IMAP™ FP) (Sportsman R.J. *et al.* (2004), ASSAY and Drug Development Technologies (2), p. 205), que mide el grado de fosforilación de un sustrato peptídico marcado de modo fluorescente. La tecnología IMAP™ se basa en la unión de alta afinidad del fosfato a concentraciones elevadas de sales por un metal inmovilizado (M^{III}). El "reactivo de unión" de IMAP™ se compleja con los grupos fosfato sobre el fosfopéptido generado por la reacción quinasa. La unión provoca un cambio en la velocidad del movimiento molecular del péptido, que produce un aumento en la polarización de fluorescencia (FP) observada. Por tanto, la inhibición de la actividad se observa como

30 una disminución en la señal de FP debido a la falta de fosfopéptido.

Descripción del ensayo de ASK1

El sustrato peptídico que se empleó en el ensayo de ASK1 se derivó de un péptido 'de origen', RP7140, que se identificó mediante la búsqueda de ASK1 en el kit para encontrar sustratos IMAP™ patentado por Molecular Devices Corporation's (MDC).

- 5 RP7140, que está marcado en el N-terminal con 5FAM, tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: 5FAM-GTFRSSIRRLSTRRR-OH (SEQ ID NO:1).

Sin embargo, se advirtió que RP7140 contiene múltiples sitios de fosforilación y, por tanto, se diseñaron y sintetizaron una serie de péptidos derivados que solo contenían un único sitio de fosforilación. De estos péptidos derivados, el péptido T2 se identificó como el péptido sustrato preferente para el ensayo.

- 10 El péptido T2, que está marcado en el N-terminal con 5TAMRA, tiene la siguiente secuencia de aminoácidos y forma parte de la presente invención: 5TAMRA-GTFRAAIRRLAARRR-OH (SEQ ID NO:2). El péptido T2 no es un sustrato nativo para ASK1 y no comparte homología con MKK7. Se cree que MKK7 es el sustrato nativo para ASK1 (Ichijo H. *et al.* (2002), *Journal of Cellular Physiology*, 191(1), p. 95).

Condiciones y protocolo del ensayo de ASK1

- 15 El ensayo se configuró para ejecutarse empleando las siguientes condiciones:

- ATP 100 µM (0,5 K_m)
- péptido 100 nM
- ASK1 3 nM. La ASK1 empleada en el ensayo fue la ASK1 humana de longitud completa (GenBank n.º de registro NP_005914) que posee un marcador GST unido a la metionina N-terminal; el marcador GST tiene la secuencia:

MAPILGYWVKIKGLVQPTRLRLLEYĹEELYĹEHLYĹRDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQ
 SMAIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFED
 RLCHKTYLNGDHSVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPOIDKYLKSSKYIAWPL
 QGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGS (SEQ ID NO: 3)

El ensayo emplea las siguientes condiciones de tampón:

- Tris Cl 10 mM, pH 7,2
- MgCl₂ 10 mM
- 25 • NaN₃ al 0,05%
- Tween-20 al 0,01%
- DTT 1 mM

Los reactivos de IMAP™ se adquirieron en formato de kit en MDC (RP8124).

Parte experimental

- 30 1) Se añadieron 100 nl o 50 nl del compuesto de ensayo en DMSO al 100% a placas de 384 o 1536 pocillos de volumen pequeño, respectivamente. Para el experimento de una sola concentración se emplearon 50 nl del compuesto de ensayo (concentración de ensayo final 1,25 mM), y para el experimento de respuesta a la dosis se empleó una dilución de 1 en 4 del compuesto (concentración final superior 20 µM);
- 35 2) Se añadieron 3 µl de ASK1 (concentración de ensayo final 3 nM) a cada pocillo, excepto al pocillo control, al cual se le añadieron 3 µl de tampón;
- 3) Las placas se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente;
- 4) Se añadieron 3 µl de sustrato (concentración de ensayo final del péptido 100 nM y de ATP 100 µM) a cada pocillo;
- 5) Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente;
- 6) Se añadieron 6 µl del reactivo de unión de IMAP™ a cada pocillo y se centrifugó durante 1 minuto a 1000 rpm;
- 40 7) Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente;

8) Las placas se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer Envision.

Análisis de los datos

5 Los datos se exportaron de Envision en forma de archivo de texto y se trasladaron a Activity Base. Un plantilla de Microsoft Excel analiza los datos importados empleando el módulo externo de ajuste de curvas ID Business Solutions (IDBS) XC50v2.

Los datos se normalizaron a los controles empleando la siguiente ecuación para obtener un porcentaje de inhibición (%):

$$(\text{Control Alto-Muestra})/\text{ABS}(\text{Control Alto-Control Bajo}) * 100$$

El análisis empleó los siguientes ajustes clave:

- 10
- Mínimo limitado si menor que -20%I o mayor que 20%I
 - Máximo limitado si menor que 80%I o mayor que 120%I
 - Pendiente limitada si menor que 0,5 o mayor que 2,5

Ejemplo 53: Determinación de la actividad inhibidora de ASK1

Descripción de la tecnología AlphaLISA®

15 La actividad ASK1 se cuantificó en un ensayo AlphaLISA®³ (Eglen R.M. *et al.* (2008), *Curr. Chem. Genomics*, 1, p. 2) que mide el grado de fosforilación de un sustrato de proteína (MKK4 o MKK7). La tecnología AlphaLISA® se basa en la unión de un sustrato a dos tipos de esferas, aceptora y donadora. La unión a una esfera se produce a través del marcador de la proteína sustrato. La unión de la segunda esfera es a través de la unión fosfoespecífica de un anticuerpo al fosfotio del sustrato. Esto forma un "sandwich", con lo que las esferas aceptora y donadora se acercan mucho entre sí. Cuando las esferas donadoras son excitadas por la luz en el intervalo de 680 nm, se libera un oxígeno singulete que provoca la emisión de luz de la aceptora en el intervalo de 620 nm, la cual puede ser detectada en un lector de placas adecuado.

20

Descripción del ensayo de ASK1 AlphaLISA®

25 Los ensayos de ASK1 AlphaLISA® pudieron realizarse por la unión de MKK4 o MKK7 de longitud completa a esferas donadoras de glutatión a través del uso de marcadores GST. El sitio de fosforilación en MKK4 (Thr275) o MKK7 (Ser271/Thr275) entonces es reconocido por un anticuerpo fosfoespecífico. El anticuerpo fosfoespecífico se une a las esferas aceptoras de AlphaLISA® a través de una interacción con proteína A. La fosforilación de MKK4 o MKK7 por ASK1 posteriormente facilita acercar mucho las esferas donadora y aceptora, tras lo cual la transferencia del oxígeno singulete conduce a la generación de la señal de AlphaLISA®.

30 Protocolo, condiciones y reactivos del ensayo ASK1 AlphaLISA®

ASK1 humana (GenBank n.º de registro NP_005914) con un marcador de 6His-Avi N-terminal (MGHHHHHHAGGLNDIFEAQKIEWHETSTSLYKAGT; SEQ ID NO:4) unido a la metionina N-terminal.

35 ASK1 de rata (secuencia de proteína NCBI XP_001073260.1, pero que (i) no tiene una lisina en la posición 604, y (ii) los restos 959 a 965 son ALSTGSN en lugar de los correspondientes GMWLHGE en la secuencia de NCBI) y que tiene un conector y un marcador GST N-terminal unidos a la metionina N-terminal de la secuencia de ASK1 de rata, y el conector y el marcador GST tienen la secuencia:

```
MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQ
SMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFED
RLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPL
QGQWQATFGGGDHPKSDLVPRHNQTSLYKAGSAAAPFT (SEQ ID NO: 5)
```

MKK4 de ratón (restos 34-397 de GenBank n.º de registro AAB81554) que tiene un marcador GST unido al resto N-terminal, y el marcador GST tiene la secuencia:

40 MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFEL
GLEFPNPLYIIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLE
GAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLHMFEDRLCHKTYLN
GDHVTHPDFMLYDALAVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKY
LKSSKYIAWPLQGQWQATFGGGDHPKSDLVPRG (SEQ ID NO: 6)

MKK7 humana (restos 2 a 419 de GenBank n.º de registro NP_660186 que tiene un marcador GST y un marcador Flag unidos al resto N-terminal, y el marcador GSK y el marcador Flag tienen la secuencia:

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFEL
GLEFPNPLYIDGDVTKLTQSMALIRYIADKHNMILGGCPKERAEIFSMLE
GAVLDIRYGV\$RIAYS\$KDFETLKVDFL\$KLPPEMLHMFEDRLCHKTYLN
GDHVTHPDFMLYDALAVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPIQIDKY
LKSSKYIAWPLQGQWQATFGGGDHPKSDLVPRGSATMDYKDDDDK (SEQ ID NO: 7)

- 5 Anticuerpo fosfo-SEK1/MKK4 (Thr261) (Cell Signalling Technologies n.º de producto 9151) detecta niveles endógenos de proteína de SEK1/MKK4 solo cuando está fosforilada en la treonina 261. Este anticuerpo no presenta reacción cruzada con los correspondientes restos fosforilados de MEK1, MEK2 o MKK3.

Anticuerpo fosfo-MKK7 (Ser171/Thr275) (Cell Signalling Technologies n.º de producto 4171) detecta niveles endógenos de MKK7 fosforilada en la serina 271 y la treonina 275.

ASK1-MKK4

- 10 El ensayo se configuró para ejecutarse empleando las siguientes condiciones:

- ATP 230 μ M (K_m)
- MKK4 400 nM (K_m)
- ASK1 2,5 nM

ASK1-MKK7

- 15 El ensayo se configuró para ejecutarse empleando las siguientes condiciones:

- ATP 150 μ M (K_m)
- MKK4 200 nM (K_m)
- ASK1 80 pM

ASK1-MKK7 de rata

- 20 El ensayo se configuró para ejecutarse empleando las siguientes condiciones:

- ATP 150 μ M (K_m)
- MKK7 200 nM (K_m)
- ASK1 de rata 200 pM

Todos los ensayos AlphaLISA emplearon las siguientes condiciones de tampón:

- 25
- HEPES 50 mM, pH 7,4
 - NaCl 150 mM
 - $MgCl_2$ 10 mM/EDTA 60 mM (el $MgCl_2$ se emplea para las adiciones de reacciones enzimáticas, el EDTA se emplea para las adiciones de esferas/extinción)
 - CHAPS 1 mM
- 30
- DTT 1 mM

Parte experimental

- 1) Se añadieron 100 nl del compuesto de ensayo (dilución de 1 en 3 desde la concentración final superior de 20 μ M) en DMSO al 100% a placas de 384 pocillos de volumen pequeño,
- 35 2) Se añadieron 2,5 μ l de ASK1 humana o ASK1 de rata (concentración final 80 pM/200 pM, respectivamente) a cada pocillo, excepto al pocillo control, al cual se le añadieron 2,5 μ l de tampón,
- 3) Las placas se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente,

- 4) Se añadieron 2,5 µl de MKK4 o MKK7 (concentración final 400 nM o 200 nM, respectivamente) a los pocillos,
- 5) Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente,
- 6) Las esferas aceptoras de proteína A y el anticuerpo fosfoespecífico se incubaron durante 30 minutos,
- 7) Se añadieron 2,5 µl de mezcla de esferas aceptoras de proteína A/anticuerpo fosfoespecífico (concentración final de esferas aceptoras 5 µg/ml y dilución final del anticuerpo 1/400) a cada pocillo,
- 8) Las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente,
- 9) Se añadieron 2,5 µl de esferas donadoras de GSH (concentración final de esferas aceptoras 40 µg/ml) a cada pocillo,
- 10) Las placas se centrifugaron durante 1 minuto a 1000 rpm,
- 11) Las placas se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente,
- 12) Las placas se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer Envision.

Análisis de los datos

Los datos se exportaron del lector de placas Envision en forma de un archivo de texto y se analizaron en Microsoft Excel empleando el módulo externo de ajuste de curvas IDBS XC50v2.

- 15) Los datos se normalizaron a los controles empleando la siguiente ecuación para obtener un porcentaje de inhibición (%I):

$(\text{Control Alto-Muestra}) / \text{ABS}(\text{Control Alto-Control Bajo}) * 100$

El análisis empleó los siguientes ajustes clave:

- Mínimo limitado si menor que -20%I o mayor que 20%I
- Máximo limitado si menor que 80%I o mayor que 120%I
- Pendiente limitada si menor que 0,5 o mayor que 2,5

Los compuestos de los ejemplos 1 a 51 se ensayaron según el método del ejemplo 52 o el método del ejemplo 53. Todos los compuestos presentaron unos valores de pIC50 de 5,5 a 8,6 en la ASK1 quinasa humana.

- 25) El compuesto 4-(1-pirrolidinil)-N-[1-(1H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida presenta un valor de pIC50 de 4,6.

Ejemplo 54: Los ratones con ASK1 quinasa muerta "knock-in" (ki) presentan un fenotipo protector en el modelo de hipersensibilidad mecánica inducida por FCA

- 30) Para ensayar el papel de ASK1 en respuestas de dolor, se ensayó el comportamiento de ratones homocigóticos para un alelo muerto de ASK1 (la lisina en el aminoácido 716 sustituida por arginina) en modelos de dolor. Se ensayó la hipersensibilidad a estímulos mecánicos tras una inflamación aguda empleando el modelo establecido de inflamación inducida por adyuvante de Freund completo intraplantar (FCA). Los animales se ensayaron para cambios en la hipersensibilidad mecánica empleando un analgesímetro (promedio de latencia de retirada de la pata) a los 1, 5, 9 y 14 días después de una inyección de FCA o carga de peso 24 horas después de una inyección de FCA. Los resultados se expresaron como el promedio de la proporción ipsilateral/contralateral para cada día de ensayo y se analizaron empleando un análisis de 2 vías de la varianza en Statistica, empleándose el genotipo y los días tras FCA como variables independientes. El análisis de seguimiento se realizó empleando el ensayo de Duncan. Los resultados se muestran en la figura 1.

- 40) Tras la inyección intraplantar de FCA, el análisis de la proporción de carga de peso ipsilateral/contralateral o los umbrales de retirada de la pata revelaron un efecto significativo del genotipo entre ratones ASK1^{ki/ki} y WT (de tipo salvaje). Los ratones ASK1^{ki/ki}, homocigóticos para la pérdida de la función de un alelo ASK1, no desarrollaron una reducción significativa en la hipersensibilidad en ningún momento después de la inyección de FCA, mientras que los ratones WT mostraron una significativa reducción en las proporciones ipsilateral/contralateral. Estos datos son coherentes con la hipótesis de que ASK1 puede desempeñar un papel en la sensibilidad del dolor.

Ejemplo 55: Un inhibidor de molécula pequeña de ASK1 revierte la hipersensibilidad mecánica inflamatoria

- 45) Para reproducir el fenotipo observado en los ratones con ASK1 "knock-in" del ejemplo 54, pero empleando una herramienta farmacológica, se empleó un inhibidor de molécula pequeña de ASK1. Las propiedades antihiperálgicas de la N-[1-(5-metil-1H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida (el compuesto del

ejemplo 17) se sometieron a examen empleando el modelo establecido de inflamación inducida por adyuvante de Freund completo intraplantar (FCA). Veinticuatro horas después de la inyección de FCA, el compuesto se administró por vía oral y se evaluó el efecto sobre la hipersensibilidad mecánica empleando la carga de peso. Los resultados se muestran en la figura 2. Se descubrió que la *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida revertía parcialmente la hipersensibilidad mecánica inflamatoria provocada por FCA a 30 mg/kg. Estos datos son coherentes con la hipótesis de que ASK1 puede desempeñar un papel en la hipersensibilidad mecánica inflamatoria.

Ejemplo 56: Un inhibidor de molécula pequeña de ASK1 disminuye significativamente la alodinia mecánica inducida por lesiones de estrangulamiento crónicas

Para comprobar si un inhibidor de ASK1 es capaz de revertir la hipersensibilidad provocada por lesiones neuronales además de la hipersensibilidad inflamatoria, se ensayó la *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida en el modelo de dolor neuropático por lesiones de estrangulamiento crónicas en ratas (CCI). Los resultados se muestran en la figura 3. La *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida revierte parcialmente la alodinia mecánica provocada por lesiones nerviosas en el modelo CCI. Estos datos sugieren que los inhibidores de ASK1 pueden tener un potencial terapéutico en estados de dolor neuropáticos, así como inflamatorios.

Breve explicación de las figuras

Fig. 1: Hipersensibilidad mecánica retrasada de ratones ASK1^{ki/ki} después de una inflamación inducida por FCA. Los animales se ensayaron para observar cambios en la hipersensibilidad mecánica después de una inyección de FCA (30 µl, 1 mg/ml) empleando: (figura 1a) la carga de peso a las 24 h en ratones hembra (n = 12 por grupo), o (figura 1b) el promedio de latencia hasta la retirada de la pata a los 1, 5, 9 y 14 días después de una inyección de FCA en ratones macho (n = 12 ratones ASK1^{ki/ki}, y n = 12 hermanos de camada de tipo salvaje). (Figura 1a, WT frente a línea de base ***P<0,001; Figura 1b ***P<0,001 en los días 1, 5, 9 y 14 para WT frente a línea de base).

Fig. 2: Un inhibidor de molécula pequeña de ASK1, la *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida, revierte la hipersensibilidad mecánica inflamatoria. Veinticuatro horas después de una inyección intraplantar de FCA (100 µl), las ratas (n = 7 por grupo) recibieron una dosis de vehículo de metilcelulosa al 1%, *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida (3 mg/kg p.o., 30 mg/kg p.o.) o celebrex (10 mg/kg p.o.) y, una hora después, se midió la hipersensibilidad mecánica por medio de la carga de peso (*P = 0,013, **P = 0,0004; la significancia estadística se determinó empleando ANOVA, seguido de un ensayo posthoc de LSD de Fisher comparando el vehículo con la respuesta).

Fig. 3: La *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida revierte parcialmente la alodinia mecánica en el modelo CCI de lesiones nerviosas. Se provocó una lesión por estrangulamiento crónico en ratas. Las lecturas de la línea de base de los umbrales mecánicos se tomaron en los días -1 y 19 después de la cirugía. Grupos aleatorizados de ratas con alodinia (n = 9-10) recibieron una dosis desde el día 20 al día 27 con vehículo, con *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida (3 mg/kg p.o., 30 mg/kg p.o., bid) o con pregabalina (30 mg/kg p.o., bid). La alodinia mecánica se midió empleando pelos de Von Frey una hora después de la dosis matutina en los días 22, 25 y 27. La hipersensibilidad observada se expresó como el área bajo la curva en gramos.días (AUC), calculada empleando la regla trapezoidal (*p<0,05, **p<0,01, la significancia estadística se determinó empleando un ANOVA de una vía, seguido de un ensayo posthoc de LSD de Fisher comparando el vehículo con la respuesta).

Lista de secuencias

<110> Convergence Pharmaceuticals Limited

5 <120> DERIVADOS DE PIRROLOPIRIMIDINA INHIBIDORES DE ASK1

<130> CON-C-P1203PCT

<150> documento US 61/423.865

10 <151> 16-12-2010

<160> 7

<170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> Péptido sintético

<400> 1

25 <210> 2

Gly Thr Phe Arg Ser Ser Ile Arg Arg Leu Ser Thr Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 2

<211> 15

30 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

35 <400> 2

Gly Thr Phe Arg Ala Ala Ile Arg Arg Leu Ala Ala Arg Arg Arg
1 5 10 15

40 <210> 3

<211> 236

<212> PRT

<213> Humano

45 <400> 3

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

ES 2 617 339 T3

<400> 5

Met Ala Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220

His Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Pro
225 230 235 240

Phe Thr

5

<210> 6
<211> 225
<212> PRT
<213> Ratón

10

<400> 6

ES 2 617 339 T3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Pro Leu Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115 120 125

Met Leu His Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Ala
145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
210 215 220

Gly
225

5 <210> 7
<211> 237
<212> PRT
<213> Humano

10 <400> 7

ES 2 617 339 T3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Pro Leu Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125

Met Leu His Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Ala
 145 150 155 160
 Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190

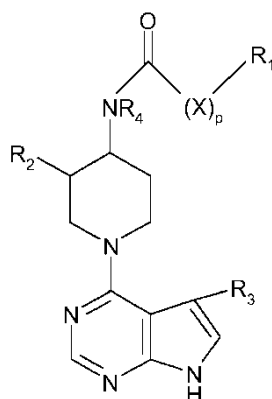
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 210 215 220

Gly Ser Ala Thr Met Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys
 225 230 235

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que:

5 X es $(\text{CH}_2)_m$ o CH_2O , en la que m es 1 o 2;

p es 0 o 1;

10 R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, en la que el grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, en la que R_5 y R_6 son independientemente H o alquilo(C_{1-4}), y n es 0 o 1, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidin(alquilo(C_{1-4})), morfolin(alquilo(C_{1-4})), piperidin(alquilo(C_{1-4})), pirrolidin(alcoxi(C_{1-4})), morfolin(alcoxi(C_{1-4})), piperidin(alcoxi(C_{1-4})), en la que dichos grupos pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo están opcionalmente sustituidos con halógeno o alquilo(C_{1-4}), con la condición de que cuando R_1 es fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros, y dichos fenilo o grupo heteroarilo de 6 miembros presentan un sustituyente en el átomo en la posición para, dicho sustituyente se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, metoxi, halógeno o $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, en la que R_5 y R_6 son metilo;

R_2 es H, metoxi, etoxi o CH_2OCH_3 ;

R_3 es H, alquilo(C_{1-4}), alqueno(C_{2-4}), halógeno, ciano, furanilo o pirazolilo, en la que pirazolilo está opcionalmente sustituido con 1 grupo metilo;

20 R_4 es H o alquilo(C_{1-4});

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 0.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que p es 1.

4.- Un compuesto según la reivindicación 3, en el que X es metilo o metoxi.

25 5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_2 es H.

6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es metilo.

7.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_4 es H.

30 8.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_1 es: fenilo no sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo; o

fenilo no sustituido; o

fenilo sustituido con alquilo(C_{1-4}) o alcoxi(C_{1-4}); o

piridinilo sustituido con alquilo(C_{1-4}) o alcoxi(C_{1-4}); o

isoxazolilo sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C₁₋₄); o

imidazolilo sustituido con 1 o 2 grupos alquilo(C₁₋₄).

9.- Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

N-[1-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

5 3-(metiloxi)-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

3-(dimetilamino)-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

4-(dimetilamino)-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

2-(dimetilamino)-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

3-[(dimetilamino)metil]-*N*-[1-(1*H* pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

10 3-(1-pirrolidinil)-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

3-(4-morfolinil)-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-2-piridincarboxamida;

*N*1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-piridincarboxamida;

*N*1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

15 2-metil-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridazincarboxamida;

N-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-5-pirimidincarboxamida;

2-(metiloxi)-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

5-metil-*N*-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-isoxazolcarboxamida;

20 *N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-(5-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-[5-(1-metiletenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-[5-(1-metiletil)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-4-piperidinil]benzamida;

N-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-2-piridincarboxamida;

25 6-metil-*N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-piridincarboxamida;

2-(metiloxi)-*N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

3-(metiloxi)-*N*-[1-(5-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

2-metil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

2-metil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

30 *N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;

3,5-dimetil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-isoxazolcarboxamida;

N-[1-(5-bromo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

N-metil-*N*-[1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

2,6-dimetil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

35 *N*-metil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

1-metil-*N*-[1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida;

N-[3-(metiloxi)-1-(5-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;

- N-metil-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-4-piridincarboxamida;
 N-[1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-N-metil-4-piridincarboxamida;
 N-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida;
 N-{1-[5-(3-furanil)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-piperidinil}benzamida;
- 5 N-[3-[(metiloxi)metil]-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-[[2-(1-pirrolidinil)etil]oxi]benzamida;
 N-[1-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-[1-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]-3-[[2-(4-morfolinil)etil]oxi]benzamida;
- 10 3-[(2-[(3R)-3-fluoro-1-pirrolidinil]etil]oxi)-N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 3-[[2-(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)etil]oxi]-N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 3-[(2-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]etil]oxi)-N-[1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida;
 2-(feniloxi)-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]acetamida; y
 2-fenil-N-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]acetamida;
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10.- El compuesto según la reivindicación 9, que es N-[1-(5-metil-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-piperidinil]benzamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 11.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en terapia.
- 12.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la profilaxis del dolor.
- 13.- El compuesto según la reivindicación 12, en el que la indicación de dolor se selecciona del grupo que consiste en: dolor articular crónico (artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa o artritis juvenil); dolor musculoesquelético; dolor lumbar y de cuello; esguinces y torceduras; dolor neuropático; dolor simpáticamente mantenido; miositis; dolor asociado con el cáncer y la fibromialgia; dolor asociado con la migraña; dolor asociado con la gripe u otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; fiebre reumática; dolor asociado con trastornos del intestino funcionales, tales como dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco y síndrome del intestino irritable; dolor asociado con isquemia miocárdica; dolor posoperatorio; dolor de cabeza; dolor de muelas; dismenorrea; neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; parestesias; disestesias; hiperestesia; alodinia dinámica, estática o térmica; hiperalgesia térmica, al frío o mecánica; hiperpatía; hipoalgesia y dolor que resulta de traumatismos físicos, amputación, cáncer, toxinas, o trastornos inflamatorios crónicos.
- 14.- El compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la inflamación seleccionada del grupo que consiste en: trastornos de la piel (quemaduras solares, otras quemaduras, eccema, dermatitis o psoriasis); enfermedades oftálmicas (glaucoma, retinitis, retinopatías, uveitis y lesiones agudas en el tejido ocular); trastornos pulmonares (asma, bronquitis, enfisema, rinitis alérgica, síndrome de insuficiencia respiratoria, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, COPD); trastornos del tracto gastrointestinal (úlceras aftosas, enfermedad de Crohn, gastritis atópica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de reflujo gastrointestinal, diarrea, estreñimiento); trasplante de órganos; artritis reumatoide; enfermedad vascular; migraña; periarteritis nodosa; tiroiditis; anemia aplásica; enfermedad de Hodgkin; escleroderma; miastenia grave; esclerosis múltiple; sarcoidosis; síndrome nefrótico; síndrome de Bechet; polimiositis; gingivitis; isquemia miocárdica; pirexia; lupus eritematoso sistémico; polimiositis; tendonitis; bursitis y síndrome de Sjogren.
- 15.- El compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión o isquemia miocárdica; insuficiencia venosa funcional u orgánica; terapia varicosa; hemorroides; estados de choque asociados con una disminución notable en la presión arterial (choque séptico); hipertrofia cardíaca, fibrosis ventricular, remodelación miocárdica y aterosclerosis.
- 16.- El compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en la modificación de enfermedades y la conservación de la estructura de las articulaciones en el tratamiento del dolor articular crónico (artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa y artritis juvenil).

17.- El compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes de tipo 1 (microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, degeneración macular, glaucoma), síndrome nefrótico, cardiomiopatía diabética, anemia aplásica, uveítis, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis.

5 18.- El compuesto según las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de las grasas que pueden estar asociados con la diabetes o la obesidad, tales como la esteatosis hepática.

19.- Una composición farmacéutica que comprende a) el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

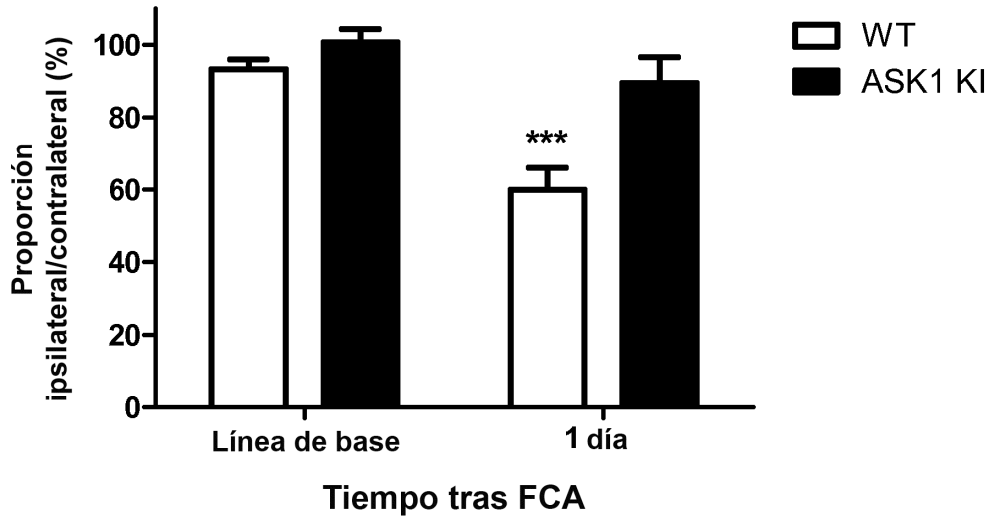


FIGURA 1a

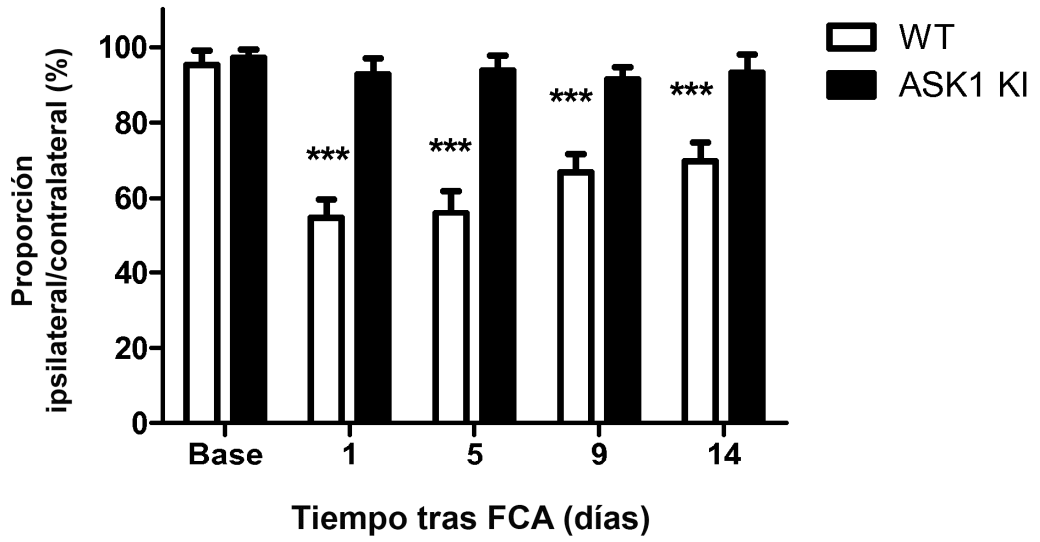


FIGURA 1b

% de reversión de la hipersensibilidad inducida por FCA

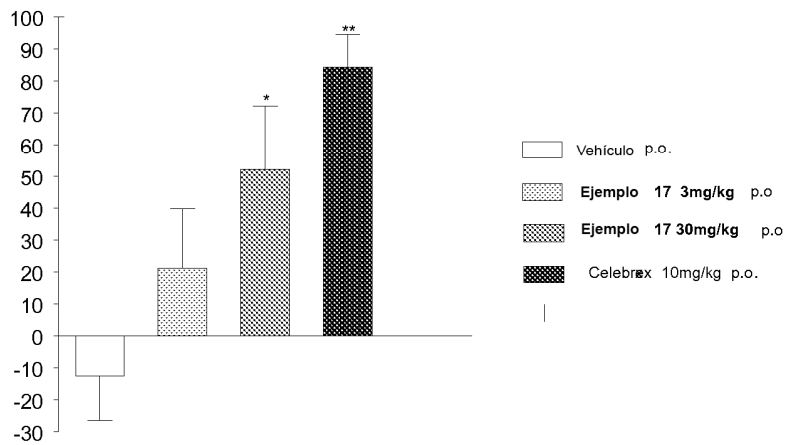


FIGURA 2

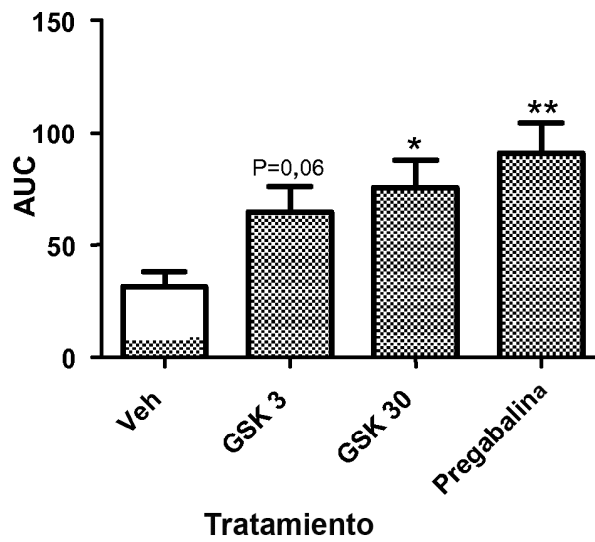


FIGURA 3