

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 637 245**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013 PCT/IB2013/055039**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001973**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13752678 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2867236**

(54) Título: **Nuevas 4-(amino sustituido)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de LRRK2**

(30) Prioridad:

**29.06.2012 US 201261666299 P
08.05.2013 US 201361820828 P**

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

11.10.2017

(73) Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

(72) Inventor/es:

**GALATSIS, PAUL;
HAYWARD, MATTHEW MERRILL;
HENDERSON, JACLYN;
KORMOS, BETHANY LYN;
KURUMBAIL, RAVI G;
STEPAN, ANTONIA FRIEDERIKE;
VERHOEST, PATRICK ROBERT;
WAGER, TRAVIS T. y
ZHANG, LEI**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 637 245 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

Nuevas 4-(amino sustituido)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de LRRK2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de molécula pequeña de cinasa 2 con repeticiones ricas en leucina (LRRK2). Esta invención se refiere también a procedimientos para inhibir, en mamíferos, incluyendo seres humanos, LRRK2 mediante la administración de los inhibidores de LRRK2 de molécula pequeña. La presente invención se refiere también al tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) y otras enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas en mamíferos, incluyendo a seres humanos con los inhibidores de LRRK2. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de 4-(amino sustituido) -7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas, tales como EP, enfermedad de Alzheimer (AD) y otras enfermedades asociadas a LRRK2.

Antecedentes de la invención

La LRRK2 es una proteína cinasa activa de 286 kDa de la familia de proteínas ROCO con una estructura de multidominio compleja y que tiene una homología estructural con las MAP cinasa cinasa cinasas (MAPKKK). Se ha demostrado que la LRRK2 fosforila la moesina (en Thr⁵⁵⁸), la e兹rina y la radixina *in vitro*. La LRRK2 se ha encontrado en varias regiones del cerebro, así como en el corazón, el pulmón, el bazo y el riñón. Los dominios independientes que se han establecido para la proteína LRRK2 incluyen un dominio similar a ankirina (ANK), un dominio con repeticiones ricas en leucina (LRR), un Ras (sistema renina-angiotensina) de dominio complejo (ROC), un C-terminal de dominio ROC (COR), un dominio cinasa (Cinasa) y un dominio WD40 C-terminal. El dominio ROC se une a trifosfato de guanosina (GTP) y el dominio COR puede ser un regulador de la actividad GTPasa del dominio ROC.

Con múltiples dominios y tanto la cinasa activa como la actividad de trifosfato de guanosina (GTPasa), LRRK2 parece desempeñar un complejo papel en múltiples procesos celulares. Por ejemplo, LRRK2 se ha asociado con la inhibición de NFAT en el sistema inmune y se ha vinculado con el tráfico vesicular, la homeostasis presináptica, señalización de diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), señalización a través de la tirosina cinasa MET de receptor en carcinoma papilar de células renales y carcinoma tiroideo, dinámica citoesquelética, la ruta de trayectoria de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la ruta del factor-α de necrosis tumoral (TNF-α), la ruta Wnt y autofagia. Los estudios genéticos de asociación genómica amplia (GWA) han implicado a LRRK2 en la patogénesis de varias enfermedades humanas tales como EP, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), cáncer y lepra (Lewis, P.A. y Manzoni, C. Science Signaling 2012, 5(207), pe2).

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad relativamente común que se da a partir de la pérdida progresiva de las neuronas productoras de dopamina y que afecta hasta el 4 % de la población mayor de 80 años. La EP está caracterizada por síntomas tanto motrices como no motrices tales como temblor en reposo, rigidez, acinesia e inestabilidad postural, así como síntomas no motrices tales como deterioro cognitivo, sueño y sentido del olfato. Los estudios de asociación genómica amplia han vinculado a LRRK2 con EP y muchos pacientes con mutaciones puntuales en LRRK2 presentan síntomas que no son distinguibles de aquellos con EP idiopática. Más de 20 mutaciones de LRRK2 se han asociado con el parkinsonismo autosómico-dominante, y se considera que las mutaciones de sentido erróneo R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T y N1437H son patogénicas. Se ha demostrado que la mutación LRRK2 R1441G aumenta la liberación de citocinas pro-inflamatorias (niveles superiores de TNF-α, IL-1β, IL-12 y niveles menores de IL-10) en células microgliales de ratones transgénicos y pueden dar como resultado, por tanto, toxicidad directa para las neuronas (Gillardon, F. y col. Neuroscience 2012, 208, 41-48). En un modelo de murino de neuroinflamación, se observó la inducción de LRRK2 en microglía y la inhibición de la actividad de LRRK2 cinasa con inhibidores de LRRK2 de molécula pequeña (LRRK2-IN-1 o sunitinib) o desactivación de LRRK2 dio como resultado la atenuación de la secreción de TNF-α y la inducción de sintetasa de óxido nítrico (iNOS) (Moehle, M. y col. J. Neurosci. 2012, 32(5), 1602-1611). La más común de las mutaciones de LRRK2, G2019S, está presente en más del 85 % de los pacientes con EP que portan mutaciones de LRRK2. Esta mutación, la cual está presente en el dominio LRRK2 cinasa, conduce a una mejora de la actividad de LRRK2 cinasa. En el cerebro humano, la expresión de LRRK2 es más alta en las mismas regiones del cerebro que están afectadas por EP, y se encontró LRRK2 en los cuerpos de Lewy, un rasgo distintivo de EP. Los estudios recientes indican que un potente inhibidor de cinasa de penetración en cerebro selectivo para LRRK2 podría ser un tratamiento terapéutico para la EP.

La demencia es resultado de una amplia diversidad de procesos patológicos distintivos. Los procesos patológicos más comunes que causan la demencia son EA, angiopatía amiloide cerebral (CM) y enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan y col., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner y col., J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por deterioro de la memoria y disfunción cognitiva. La EA afecta a casi la mitad de todas las personas mayores de 85 años, la porción de la población de Estados Unidos que crece más rápidamente. Como tal, se espera que el número de pacientes con EA en Estados Unidos aumente de aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones en 2050. Las mutaciones de LRRK2 se han asociado con la patología de tipo EA, lo que sugiere que puede haber una superposición parcial entre las rutas neurodegenerativas tanto en EA como en EP (Zimprach, A. y col. Neuron 2004,

44, 601-607). Además, la variante LRRK2 R1628P (dominio COR) se ha asociado con una mayor incidencia de DA en una determinada población, tal vez como resultado del aumento de la apoptosis y la muerte celular (Zhao, Y. y col.; *Neurobiology of Aging* 2011, 32, 1990-1993).

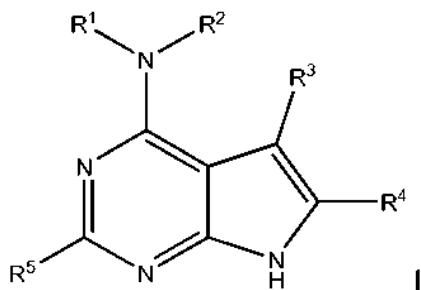
5 Se ha descrito un aumento de la incidencia de ciertos cánceres no cutáneos, tales como cánceres de riñón, de mama, de pulmón y de próstata, así como leucemia mielógena aguda (AML), en pacientes con enfermedad de Parkinson con la mutación LRRK2 G2019S (Saunders-Pullman, R. y col.; *Movement Disorders*, 2010, 25(15), 2536-2541). Dado que la mutación G2019S está asociada con una actividad aumentada de la cinasa LRRK2, la inhibición de esta actividad puede ser útil en el tratamiento del cáncer, tal como cánceres de riñón, mama, pulmón, próstata y sangre.

10 La enfermedad inflamatoria intestinal (EEI) o enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad compleja y se cree que es el resultado de una respuesta inmune inapropiada a la microbiota en el tracto intestinal. Los estudios de asociación en todo el genoma han identificado recientemente LRRK2 como un gen de susceptibilidad principal para la enfermedad de Crohn, particularmente el polimorfismo M2397T en el dominio WD40 (Liu, Z. y col. *Nat. Immunol.* 2011, 12, 1063-1070). En un estudio reciente se descubrió que los ratones deficientes en LRRK2 eran más 15 susceptibles a la colitis inducida por sulfato sódico de dextrano que sus homólogos de tipo silvestre, lo que indica que LRRK2 puede desempeñar un papel en la patogénesis de EEI (Liu, Z. y Lenardo, M.; *Cell Research* 2012, 1-3).

20 Se han descrito compuestos de moléculas pequeñas tanto no selectivos como selectivos con actividad inhibidora de LRRK2, tales como estaurosporina, sunitinib, LRRK2-IN-1, CZC-25146, TAE684 y los que se encuentran en los documentos WO 2011/141756, WO 2012/028629 y WO 2012/058193. El documento WO 2010/106333 también 25 describe inhibidores de pirazolopiridina LRRK2. Es deseable proporcionar compuestos que sean inhibidores potentes y selectivos de LRRK2 con un perfil farmacocinético favorable y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. En consecuencia, la presente invención está dirigida a nuevos compuestos de 4-(amino sustituido) -7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina con actividad inhibidora de LRRK2 y el uso de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades asociadas con LRRK2, tal como enfermedades neurodegenerativas, incluyendo EP.

25 Sumario de la invención

Una primera realización de un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30 R¹ y R², tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, son morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un metilo o 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

R³ es fenilo o un heteroarilo de cinco a diez miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S; en la que el fenilo y el heteroarilo de cinco a diez miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres R⁹ y en la que el fenilo está opcionalmente condensado con un cicloalquilo C₅-C₆ o con un heterocicloalquilo de cinco a seis miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido con oxo;

R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y

R⁹, cada vez que aparece, es independientemente ciano, halo, hidroxi, alquil C₁-C₃-S-, -CO₂H, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno a tres halo o hidroxi, o alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno a tres halo o hidroxi.

40 Una realización adicional de un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de la primera realización del primer aspecto seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
6-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
3-{4-[(2S)-2-metilmorpholin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
4-(morpholin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;

2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 3-{4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 2-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5
 5-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 10
 5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 {2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol;
 5-(2,4-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 15
 4-(morfolin-4-il)-5-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 20
 5-(3-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 {2-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol;
 5-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 {3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol;
 5-(2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 25
 5-[3-(metsulfanil)fenil]-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-(morfolin-4-il)-5-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]isoquinolina;
 5-(5-bromopiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-cloro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 30
 5-(3-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 3-cloro-5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 4-metoxi-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 35
 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-metoxi-5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)methyl]morfolin-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 40
 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-cloropiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 45
 3-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(5-metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3-fluorofenil)-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-metoxifenil)-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 50
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-fluoro-3-{4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 5-(3-fluorofenil)-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-fluoro-3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 55
 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 60
 5-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(4-metoxipiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-{4-[2-((5R)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 3-{4-[2-((5S)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de la primera realización

de un primer aspecto seleccionado entre el grupo que consiste en:

5 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 6-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
 3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 3-{4-[(2*S*)-2-metilmorpholin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 4-(morpholin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 2-fluoro-3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(2-fluorofenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(2,3-difluorofenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 10 5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(3-fluorofenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 2-fluoro-3-{4-[(2*S*)-2-metilmorpholin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 15 2-fluoro-3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morpholin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 5-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina; y
 3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morpholin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de un primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera realización del primer aspecto seleccionado entre el grupo que consiste en:

20 3-[6-(difluorometil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 4-(morpholin-4-il)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 25 2-metil-3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2(1*H*)-ona;
 5-(imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-5-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]tiofen-2-carbonitrilo;
 30 5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 6-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida;
 4-(morpholin-4-il)-5-(pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 1-metil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirrolo-2-carbonitrilo;
 35 5-(6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-5-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 1-metil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo;
 4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]tiofen-2-carbonitrilo;
 4-(morpholin-4-il)-5-(pirazol[1,5-a]piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 1,5-dimetil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 1-metil-3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo; y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Una primera realización de un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con una cualquiera de las realizaciones anteriores del primer aspecto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 También se desvela un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores del primer aspecto de la invención.

Otro aspecto de la presente invención es el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores del primer aspecto de la invención, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

También se desvela el uso de cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula I y sus composiciones para inhibir la cinasa LRRK2. Los compuestos de fórmula I o composiciones de los mismos, son también útiles para tratar una enfermedad neurodegenerativa, tal como enfermedad de Parkinson.

55 También se desvelan procedimientos para tratar a un paciente (preferiblemente un ser humano) para enfermedades en las que está implicada la cinasa LRRK2, tal como enfermedad de Parkinson, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 También se desvelan procedimientos para inhibir la actividad de cinasa LRRK2, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un mamífero o a un paciente que lo necesite. También se desvelan procedimientos para tratar trastornos que responden a la inhibición de la actividad de la cinasa LRRK2, tales como trastornos neurológicos (particularmente enfermedad de Parkinson), ciertos cánceres, y ciertos trastornos inmunológicos (tales como enfermedad de Crohn y lepra) administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un mamífero o a un paciente que lo necesite.

10 También se desvelan procedimientos para tratar afecciones o enfermedades del sistema nervioso central y trastornos neurológicos en los que está implicada la cinasa LRRK2, particularmente enfermedad de Parkinson (pero también se incluyen otras enfermedades neurológicas que pueden incluir migraña, epilepsia; enfermedad de Alzheimer; lesión cerebral; ictus; enfermedades cerebrovasculares (incluyendo arteriosclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral), trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada al VIH, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, discinesia tardía, mioclonía, distonía, delirio, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, enfermedad por VIH, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, y deterioro cognitivo leve), deficiencia mental (incluyendo espasticidad, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastorno del ritmo circadiano del sueño, insomnio, parasomnia y privación del sueño) y trastornos psiquiátricos tales como ansiedad (incluyendo trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, agorafobia, y trastorno obsesivo compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos del control de los impulsos (incluidos los juegos de azar compulsivos y los trastornos explosivos intermitentes); trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado 15 afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica, depresión estacional, síndrome premenstrual (PMS), trastorno disfórico premenstrual (PDD), y depresión posparto); trastorno psicomotor; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofeniforme, y delirio); drogodependencia (incluida la dependencia de narcóticos, el alcoholismo, la dependencia a las anfetaminas, la adicción a la cocaína, la dependencia de la nicotina y el síndrome de abstinencia del fármaco); trastornos 20 alimentarios (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno de atracones compulsivos, hiperfagia, obesidad, trastornos compulsivos de la alimentación y pagofagia); trastornos de la disfunción sexual; incontinencia urinaria; trastornos de daño neuronal (incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, acúfenos, pérdida y deterioro auditivo y edema cerebral) y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastornos con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de la conducta y autismo) en un mamífero, 25 preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La revisión del texto de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.) proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para trastornos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en el DMS-IV-TR, y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el avance científico-médico.

35 Los procedimientos preferidos son para tratar un trastorno neurológico, más preferiblemente enfermedad de Parkinson, (pero también otros trastornos neurológicos tales como migraña, epilepsia; enfermedad de Alzheimer; Niemann-Pick tipo C; lesión cerebral; ictus; enfermedad cerebrovascular; trastornos cognitivos; trastorno del sueño) o un trastorno psiquiátrico (tal como, ansiedad; trastorno facticio; trastorno del control de los impulsos; trastorno del estado de ánimo; trastorno psicomotor; trastorno psicótico; drogodependencia; trastorno alimentario; y trastorno psiquiátrico infantil) en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, los compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden emplearse en procedimientos de tratamiento de otros trastornos asociados con LRRK2 tales como enfermedad de Crohn, lepra y ciertos cánceres, tales como cáncer de riñón, mama, pulmón, próstata, pulmón y sangre.

40 45 50 55 60 También se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan en el presente documento composiciones que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento y un vehículo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también al uso de una combinación de un compuesto inhibidor de LRRK2 de fórmula I, y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

Otras características y ventajas de esta invención serán evidentes a partir de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas que describen la invención.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo mediante la eliminación de un hidrógeno); en una realización, de uno a seis átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆); en otra realización, de uno a tres átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₃). Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

5 El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido de un hidrocarburo mediante la eliminación de un hidrógeno) que está a su vez unido a un átomo de oxígeno; en una realización, de uno a seis átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆); en otra realización, de uno a tres átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₃). Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metoxi, etoxi, propoxi (incluyendo *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluyendo *n*-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi), pentoxi y similares.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y teniendo el número específico de átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a siete átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquilo" incluye carbocílicos saturados mono, bi y tricíclicos, así como anillos carbocílicos puenteados y condensados, así como sistemas de anillo espiro condensados.

15 20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica con el sufijo "de x a y miembros", en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido por la eliminación de un hidrógeno de una estructura de anillo saturada o parcialmente saturada que contiene el número específico de átomos de anillo, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose el resto de átomos de anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Si el sustituyente heterocicloalquilo está sustituido a su vez con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede unirse a un heteroátomo de nitrógeno, o puede unirse a un átomo de carbono del anillo, según sea necesario. Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico que contiene los heteroátomos N, O o S como se ha especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros" se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de 4 a 7 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo. El término "heterobicicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo no espiro bicíclico que contiene los heteroátomos N, O o S como se ha especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "heterobicicloalquilo de seis a doce miembros" se refiere a un heterobicicloalquilo que contiene de 6 a 12 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en los restos cíclicos del heterobicicloalquilo. El término "heteroespirocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo espirocíclico que contiene los heteroátomos N, O o S como se ha especificado. Por ejemplo, "heteroespirocicloalquilo de seis a doce miembros" significa un sistema de anillo espirocíclico de seis a doce miembros que contiene al menos un heteroátomo como se ha especificado.

25 30 35 40 El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente hidrógeno, y puede representarse como -H.

45 50 55 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Los compuestos que portan un carbono al cual se unen uno o más sustituyentes hidroxí incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (que puede representarse como -F), cloro (que puede representarse como -Cl), bromo (que puede representarse como -Br), o yodo (que puede representarse como -I).

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene el número especificado de átomos del anillo en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose el resto de átomos de anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heteroarilo de cinco a seis miembros es un sistema de anillo aromático que tiene de cinco a seis átomos del anillo siendo al menos uno de los átomos del anillo N, O o S. De forma análoga, un heteroarilo de cinco a diez miembros es un sistema de anillo aromático que tiene de cinco a diez átomos del anillo siendo al menos uno de los átomos del anillo N, O o S. Un heteroarilo puede ser un único anillo o 2 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililolo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que se une al grupo puede ser al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto del al menos un

heteroátomo. De forma análoga, si el sustituyente heteroarilo está sustituido a su vez con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede unirse a al menos un heteroátomo, o puede unirse a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo como el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo distinto del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye *N*-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de *N*-óxido de piridina.

Los ejemplos de heterocicloalquilos de anillo único incluyen azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dihidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

10 Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen indolizinilo, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizinilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo o pirido[4,3-*b*]-piridinilo) y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotriopiranilo, benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, benzoisoxazinilo, pirrolpiridinilo, pirazolopiridinilo e imidazotiazolilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen heteroarilos benzocondensados tales como indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazinilo (incluyendo quinolinilo o isoquinolinilo), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo o quinazolinilo).

20 Los grupos anteriores, como derivados de los grupos indicados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

25 En caso de que los sustituyentes se describan como "seleccionados independientemente" entre un grupo, cada ejemplo de un sustituyente se selecciona independientemente entre si. Cada sustituyente por lo tanto puede ser idéntico a o diferente del otro u otros sustituyentes.

Como se usa en el presente documento la expresión "fórmula I" o "Fórmula I" puede denominarse como un "compuesto o compuestos de la invención". Dichos términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos y polimorfos del mismo. Por ejemplo, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de las condiciones de humedad y secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de clatratos u otros complejos. Están incluidos dentro del ámbito de la invención los complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

45 Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento usando una línea sólida (-), una cuña negra (—), o una cuña punteada (········). Se pretende que el uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétrico indique que están incluidos todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. Se pretende que el uso de una cuña sólida o punteada para ilustrar enlaces a átomos de carbono asimétrico indique que solo se pretende que esté incluido el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, se pretende que el uso de una línea sólida para representar uniones a átomos de carbono asimétricos indique que se pretende que estén incluidos todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea sólida para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

55 Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mezclas de los

mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos). También están incluidas las sales de adición de ácidos o de adición de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

- 5 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) anteriormente citado en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares comprendiendo cada una un único enantiómero.
- 10 La presente invención comprende las formas tautoméricas de los compuestos de la invención. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ('tautomerismo'). Esta puede tomar la forma de tautomerismo protónico en los compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un único compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo. Las distintas proporciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los distintos sustituyentes en la molécula así como de la técnica de cristalización particular utilizada para aislar un compuesto.
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad farmacéutica mejorada a distintas temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también 20 puede usarse como ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.
- 20 Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarla en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son 25 particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto parental. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.
- 30 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, cuando es posible, las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, 35 toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos.
- 40 Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, (β -hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopantanopropionato, dodecilsulfato, gliocheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, tiocianato y undecanoato).
- 45 Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases están formadas por bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, 50 glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.
- 55 Las sales orgánicas pueden ser sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y similares.

En una realización, también pueden formarse semisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y

hemicalcio.

También se desvelan los denominados "profármacos" del compuesto de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados del compuesto de la invención que pueden tener poca o nula actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, 5 por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades 10 adecuadas presentes en los compuestos de cualquiera de las fórmulas I con determinados restos conocidos por los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula I, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , 15 ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la presente invención. 20 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, 25 por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una menor dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferibles en determinadas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

30 Descripción detallada de la invención

Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridos para tratar el progreso de la afección médica son 35 fácilmente comprobadas por un experto en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos familiares para las artes medicinales.

El término "que trata", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, mitigar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica el término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usan en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes. El término "tratar", 40 también incluye el tratamiento adyuvante y neo-adyuvante de un sujeto.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto intestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

45 En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo, o dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

50 En otra realización, Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica sobre la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, En otra realización, Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído.

55 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección; la ruta de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente

100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis única o dividida) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra

- 5 realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en dosis unitarias pueden contener dichas cantidades de dichos submúltiplos de las mismas para dar lugar a la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no mayor que 4 veces). Típicamente se
- 10 pueden usar dosis múltiples al día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, o en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

- 15 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, e incluyen mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y pueden estar en cualquier fase de desarrollo.

- 20 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento.

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, el compuesto de la invención se puede administrar como compuesto per se. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto original.

- 25 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05 % al 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos 30 direccionables. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier ruta adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, o tópica.

- 35 La administración oral de una dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades discretas, tal como cápsulas duras o blandas, píldoras, oblesas, grageas, o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede estar en forma de polvo o gránulos. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de fórmula I se combinan de forma ordinaria combinada con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada.

- 40 En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con revestimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede estar en forma dos dosis líquidas. Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, de emulsión, de suspensión, saporíferos (por ejemplo, edulcorantes), y/o perfumantes.

- 45 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas) pueden formularse de acuerdo la técnica conocida usando agentes de dispersión, agentes humectantes, y/o de suspensión.

- 50 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoporesis, administración intraocular, o administración intranasal o inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizadores, pomadas, y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se administran por medio de un dispositivo transdérmico, la administración se logrará usando un parche del tipo de depósito y membrana porosa o de una diversidad de matriz

sólida. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse 5 potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para ojos en las que 10 el compuesto de esta invención se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o aural puede estar en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en una solución salina estéril isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcoholes polivinílicos, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, (hidroxipropil)metil celulosa, hidroxietil celulosa, o metil celulosa, o 15 un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoporesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se 20 administran convenientemente en forma de una solución o suspensión de un recipiente de pulverización por bombeo que es exprimido o bombeado por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelador adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidicolina) mediante un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa 25 electrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelador adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede 30 estar en forma de, por ejemplo, un suppositorio. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario.

También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tales como formulación eficaz y procedimientos de administración. Las 35 consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y procedimientos de administración se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto estándar. Las formulaciones de fármacos se analizan en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3^a Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse; en solitario o en combinación con otros agentes 40 terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o patologías. El compuesto o compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos pueden ser administrados simultáneamente (bien en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente.

Dos o más compuestos se pueden administrar simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente. Además, la 45 administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos o usando diferentes rutas de administración.

Las expresiones "administración concurrente", "co-administración", "administración simultánea" y "administrados simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto inhibidor de LRRK2 tal como se 50 proporciona en la fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces se pueden administrar secuencial o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinadas en una forma de dosificación única. Por consiguiente: la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; y (c) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden seleccionar diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de Fórmula I, dependiendo de la enfermedad, trastorno, o afección a tratar. Por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede comprender un compuesto de fórmula I o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente tal como una dopamina (levodopa, en solitario o con un inhibidor de descarboxilasa DOPA), un inhibidor de monoamina oxidasa (MAO), un inhibidor de catecol O-metiltransferasa (COMT) o un agente anticolinérgico, o cualquier combinación de los mismos. Los agentes particularmente preferidos para combinación con los compuestos de la fórmula I para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen levodopa, carbidopa, tolcapona, entacapona, selegilina, benztrapina y trihexifenidilo, o cualquier combinación de los mismos. Los agentes farmacéuticamente activos que se pueden utilizar junto con los compuestos de la fórmula I y las composiciones de los mismos incluyen, sin limitación:

- (i) levodopa (o su éster metílico o etílico), en solitario o en combinación con un inhibidor de descarboxilasa DOPA (por ejemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, or *m*-hidroxibencilhidrazina);
- (ii) anticolinérgicos, tal como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benztrapina (COGENTINA), trihexifenidilo (ARTANE), difenidramina (BENADRYL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROOPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), metilbromuro de escopolamina (PARMINE), dicicloverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), bromuro de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, clorhidrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepina (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), y glicopirrolato (ROBINUL);
- (iii) inhibidores de catecol O-metiltransferasa (COMT), tales como nitecapona, tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), y tropolona;
- (iv) inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), tales como selegilina (EMSAM), clorhidrato de selegilina (I-deprendil, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegilina, brofaromina, fenelzina (NARDIL), trancipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befoxatona, safinamida, isocarboxazida (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, PRONID), iproclozida, toloxatona (HUMORYL, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (también conocida como telepatina o banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), y pargilina (EUDATIN, SUPIRDYL);
- (v) inhibidores de acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezil (ARICEPT®, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM®), sulfato de fisostigmina (ESERINE), ganstigmina, rivastigmina (EXELON®), ladostigil, NP-0361, hidrobromuro de galantamina (RAZADYNE®, REMINYL®, NIVALIN®), tacrina (COGNEX®), tolserina, memoquina, huperzina A (HUP-A; Neuro-Hitech), fenserina, bisnorcimserina (también conocida como BNC), e INM-176;
- (vi) amiloide- β (o fragmentos del mismo), tales como $A\beta_{1-15}$ conjugada con epítopo de unión a pan HLA DR (PADRE®), ACC-001 (Elan/Wyeth), y Affitope;
- (vii) anticuerpos para amiloide- β (o fragmentos del mismo), tales como ponezumab, solanezumab, bapineuzumab (también conocido como AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), Gantenerumab, Ig intravenosa (GAMMAGARD®), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), y aquellos desvelados en la Publicación de Patente Internacional nº. WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos nº. US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, en las Publicaciones de Patente Europeas nº. EP0994728 y 1257584, y en la Patente de Estados Unidos nº. 5.750.349;
- (viii) agentes reductores o inhibidores de amiloide (que incluyen aquellos que reducen la producción, acumulación y fibrilación amiloide) tales como eprodisato, celecoxib, lovastatina, anapsos, colostrinina, pioglitazona, clioquinol (también conocido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID®, FROBEN®) y su R-enantiómero tarenfluribol (FLURIZAN®), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON®), ibuprofeno (ADVIL®, MOTRIN®, NUROFEN®), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato de sodio (MECLOMEN®), indometacina (INDOCIN®), diclofenaco sódico (VOLTAREN®), diclofenaco de potasio, sulindac (CLINORIL®), sulfuro de sulindac, diflunisal (DOLOBID®), naproxeno (NAPROSYN®), naproxeno sódico (ANAPROX®, ALEVE®), enzima de degradación de insulina (conocida también como insulisinina), el extracto de gingko biloba EGb-761 (ROKAN®, TEBONIN®), tramiprosato (CEREBRIL®, ALZHEMED®), KIACTA®, neprilisina (conocida también como endopeptidasa neutra (NEP)), escillo-inositol (conocido también como escilitol), atorvastatina (LIPITOR®), simvastatina (ZOCOR®), mesilato de ibutamoren, inhibidores BACE tales como LY450139 (Lilly), BMS-782450, GSK-188909; moduladores e inhibidores de gamma secretasa tales como ELND-007, BMS-708163 (Avagacestat), y DSP8658 (Dainippon); e inhibidores de RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada), tales como TTP488 (Transtech) y TTP4000 (Transtech), y los desvelados en la Patente de Estados Unidos nº. 7.285.293, incluyendo PTI-777;
- (ix) agonistas de receptor alfa-adrenérgico, y agentes bloqueadores de receptor beta-adrenérgico (betabloqueadores); anticolinérgicos; anticonvulsivos; antipsicóticos; bloqueadores de canal de calcio; inhibidores de catecol O-metiltransferasa (COMT), estimulantes del sistema nervioso central; corticoesteroides; agonistas y antagonistas de receptor de dopamina; inhibidores de recaptación de dopamina; agonistas de receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA); immunosupresores; interferones; agonistas del receptor muscarínico; fármacos neuroprotectores; agonistas de receptor nicotínico; inhibidores de captación de norepinefrina (noradrenalina); quinolinas; y factores tróficos;
- (x) antagonistas de histamina 3 (H3) tales como PF-3654746 y los desvelados en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos nº. US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, y US2008-0176925; las Publicaciones de Patente Internacionales nº. WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431, y WO2007/088462; y la Patente de Estados Unidos nº. 7.115.600);

(xi) antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, ketamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxano, dextrometorfán, dextrofuran, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L-701252 (Merck), lancicemina, levorfanol (DROMORAN), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (también conocida como MK-801), ibogaina, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESTAT), gavestinel y remacimida;

(xii) inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), incluyendo (a) inhibidores de PDE1; (b) inhibidores de PDE2; (c) inhibidores de PDE3; (d) inhibidores de PDE4; (e) inhibidores de PDE5; (f) inhibidores de PDE9 (por ejemplo, PF-04447943, BAY 73-6691 (Bayer AG) y los develados en las Publicaciones de patente de Estados Unidos n.º US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035, y USSN 12/118.062 (presentada el 9 de mayo 2008)); y (g) inhibidores de PDE10 tal como 2-{4-[1-metil-4-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-il]fenoxi}metilquinolina (PF-2545920);

(xiii) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 1A (5-HT_{1A}), tales como espiperona, levo-pindolol, lecozotan;

(xiv) agonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 2C (5-HT_{2C}), tales como vabicaserina, y zicronapina; agonistas/antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 (5-HT₄), tales como PRX-03140 (Epix) y PF-04995274;

(xv) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 3C (5-HT_{3C}), tales como Ondansetron (Zofran);

(xvi) antagonistas del receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 (5-HT₆), tales como mianserina (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), metiotepina (también conocida como metitepina), ritanserina, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), SAM-760, y PRX-07034 (Epix);

(xvii) inhibidores de recaptación de serotonina (5-HT) tales como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, vilazodona, cariprazina y tesofensina;

(xviii) inhibidores de transportador-1 de glicina tales como paliflutina, ORG-25935, y ORG-26041; y moduladores mGluR tales como AFQ-059 y amantidina;

(xix) moduladores de receptor glutamato tipo-AMPA tales como perampanel, mibampator, selurampanel, GSK-729327, y N-{(3S,4S)-4-[4-(5-cianotiofen-2-il)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida;

(xx) inhibidores de P450, tal como ritonavir;

(xxi) dianas de terapia tau, tales como davunetida;

y similares.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

40 Esquemas sintéticos generales

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse por los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o las modificaciones y transformaciones que son familiares para los expertos habituales en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos rutinarios conocidos en la técnica [tales como los procedimientos divulgados en los libros de referencia habituales tales como el Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación.

Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos o cualquiera de las moléculas relacionadas. Esto puede lograrse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999.

Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas de reacción analizados a continuación en el presente documento. A menos que se indique de otro modo, los sustituyentes en los Esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se realizan mediante procedimientos habituales, que son conocidos por los químicos expertos en la materia.

El experto en la materia reconocerá que en muchos casos, los compuestos de los Esquemas 1 a 4 se producirán como una mezcla de diastereómeros y/o enantiómeros; estos pueden separarse en distintas etapas de los esquemas sintéticos utilizando técnicas convencionales o una combinación de dichas técnicas, tales como, pero sin

limitación, cristalización, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa y cromatografía quiral, para proporcionar los enantiómeros sencillos de la invención.

El experto en la materia entenderá que los distintos símbolos, superíndices y subíndices utilizados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de la representación y/o para reflejar el orden en el cual se introducen los mismos en los esquemas, y no se pretende necesariamente que correspondan con los símbolos, superíndices y subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No se pretende que limiten el alcance de la invención en modo alguno.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden efectuarse con disolventes adecuados, que pueden seleccionarse fácilmente por el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo con un disolvente o con una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, los disolventes adecuados para una etapa particular de la reacción pueden seleccionarse por el experto en la materia.

Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC).

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de Fórmula I y los intermedios de los mismos pueden prepararse de acuerdo a los siguientes esquemas de reacción y el análisis que los acompaña. A menos que se indique de otro modo, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ en los esquemas de reacción y los análisis siguientes son como se ha definido anteriormente en el presente documento. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por procesos que incluyen procesos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de las descripciones contenidas en el presente documento. Determinados procesos para la fabricación de los compuestos de la presente invención y los intermedios de los mismos se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran en los siguientes esquemas de reacción. Otros procesos pueden describirse en la sección experimental. Los esquemas y los ejemplos proporcionados en el presente documento (incluyendo las descripciones correspondientes) son únicamente para ilustración, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula I. En referencia al Esquema 1, los compuestos de Fórmula 1-1 y 1-2 [en los que X es un grupo saliente tal como Br o I, y Pg es un grupo protector adecuado, tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), p-toluenosulfonilo (tosilo) o *terc*-butoxicarbonilo (BOC)] están disponibles en el mercado o pueden fabricarse por procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Un compuesto de Fórmula 1-3 puede prepararse por acoplamiento de un compuesto de Fórmula 1-1 con un compuesto de Fórmula 1-2, por ejemplo, calentando una mezcla de un compuesto de Fórmula 1-1 con un compuesto de Fórmula 1-2 en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *n*-butanol, a temperaturas que varían entre 50 °C y 200 °C. Los tiempos de reacción adecuados típicamente están entre los 20 minutos y las 48 horas. Como alternativa, puede utilizarse un acoplamiento catalizado por metal (tal como usando un catalizador de paladio o de cobre) para conseguir el acoplamiento anteriormente mencionado. En esta variante del acoplamiento, puede calentarse una mezcla de un compuesto de Fórmula 1-1 y un compuesto de Fórmula 1-2 a temperaturas que varían entre 50 °C y 120 °C en presencia de una base [tal como carbonato de cesio], un catalizador metálico [tal como un catalizador de paladio, por ejemplo, acetato de paladio (II)], y un ligando [tal como 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP)] en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano. Los tiempos de reacción adecuados están típicamente entre 30 minutos y 48 horas.

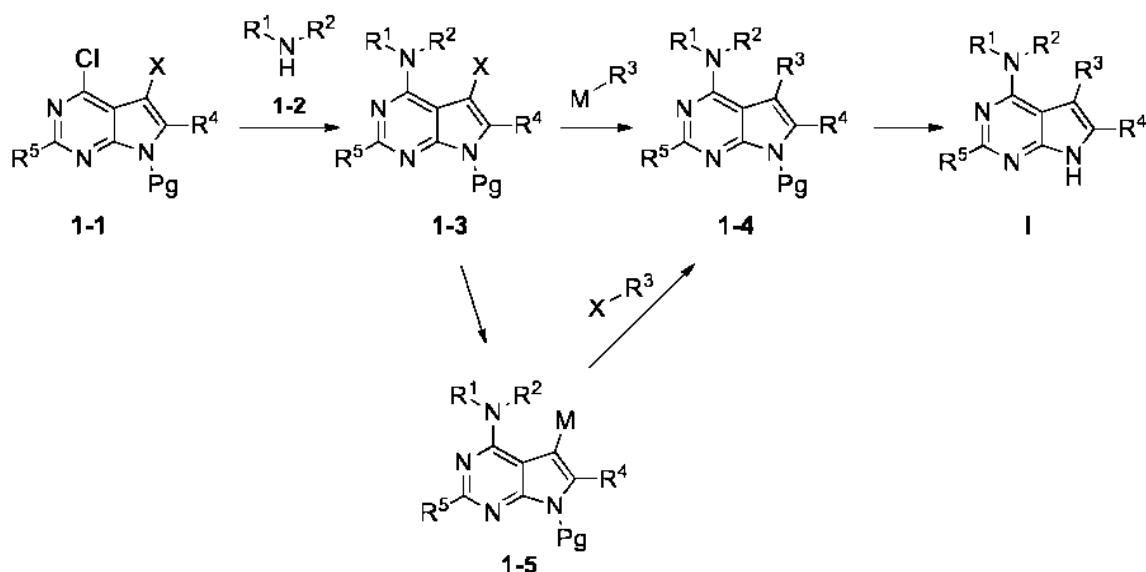
Posteriormente, puede hacerse reaccionar un compuesto de Fórmula 1-3 con un compuesto de Fórmula R³-M [en la que M puede ser B(OH)₂; B(OR)₂ en la que cada R es independientemente H o alquilo C₁₋₆, o en la que dos grupos (OR), junto con el átomo B al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆; un resto de trialquilestaño; o similar] por una reacción de acoplamiento catalizada con metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula 1-4. Los compuestos de Fórmula R³-M están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química. Como alternativa, un compuesto de Fórmula 1-3 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 1-5 [en la que M se define como anteriormente]. Despues, puede hacerse reaccionar un compuesto de Fórmula 1-5 con un compuesto de Fórmula R³-X [en la que X se define como anteriormente] por una reacción de acoplamiento catalizada con metal (tal como usando un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula R³-X están disponibles en el mercado o pueden prepararse

por procedimientos análogos a los descritos en la técnica química. El tipo de reacción empleada depende de la selección de X y M. Por ejemplo, cuando X es halógeno o triflato y el reactivo R³-M es un ácido borónico o un éster borónico, puede usarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028]. Como alternativa, cuando X es halógeno o triflato y M es trialquilestaño, puede usarse un acoplamiento Stille [V. Farina y col., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Cuando X es Br, I o triflato y M es Zn o Mg, puede usarse un acoplamiento Negishi o un acoplamiento Kumada [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648; T. Banno y col., J. Organomet. Chem. 2002, 653, 288-291]. La eliminación del grupo protector de los compuestos de Fórmula 1-4 en condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica produce compuestos de Fórmula I.

5

10

Esquema 1

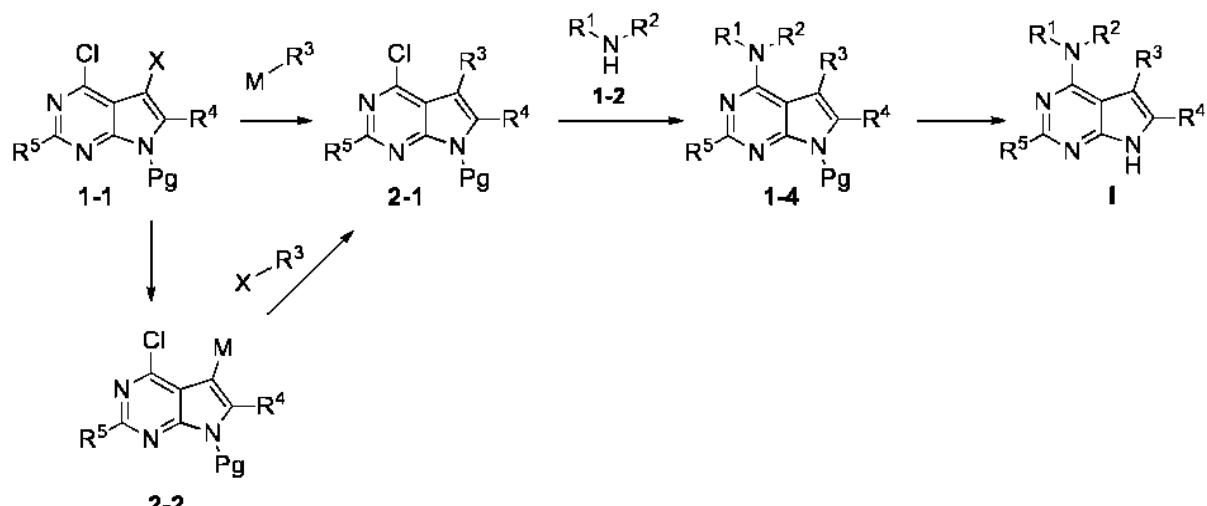


El esquema 2 también se refiere a preparación de compuestos de Fórmula I. Con respecto al Esquema 2, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse utilizando transformaciones químicas análogas a las descritas en el Esquema 1, pero con un orden distinto en las etapas. Un compuesto de Fórmula 1-1 (como el del Esquema 1) puede convertirse en un compuesto de Fórmula 2-1 ya sea directamente o después de conversión a un compuesto de Fórmula 2-2 utilizando procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 1. Un compuesto de Fórmula 2-1 puede después acoplarse a un compuesto Fórmula 1-2 como en el Esquema 1, para producir un compuesto de Fórmula 1-4. Las condiciones de acoplamiento empleadas pueden ser análogas a las descritas para la preparación de un compuesto de Fórmula 1-3 en el Esquema 1.

15

20

Esquema 2



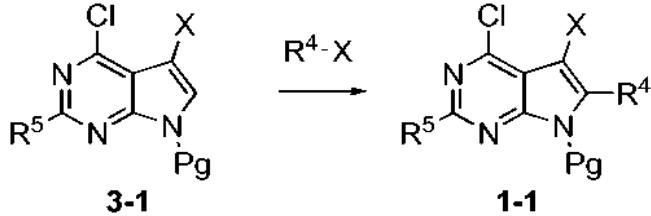
El esquema 3 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 1-1. Con respecto al Esquema 3, los compuestos de Fórmula 3-1 están disponibles en el mercado o pueden realizarse por los procedimientos descritos

en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Un compuesto de Fórmula 3-1 puede tratarse con una base fuerte y el intermedio puede posteriormente hacerse reaccionar con un electrófilo para obtener un compuesto de Fórmula 1-1. Los ejemplos de condiciones de reacción adecuadas para la reacción incluyen mezclar un compuesto de Fórmula 3-1 con una base adecuada, tal como diisopropilamida de litio, en un disolvente de reacción adecuado, tal como tetrahidrofurano. Esto va seguido de la adición de un electrófilo tal como un yoduro o bromuro de alquilo. Las temperaturas adecuadas para la reacción anteriormente mencionada están típicamente entre -78 °C y 30 °C. Los tiempos adecuados de reacción típicamente están entre 20 minutos y 48 horas. Un compuesto de Fórmula 1-1 puede convertirse en un compuesto de Fórmula I usando la química descrita en los Esquemas 1 y 2.

5

10

Esquema 3



15

20

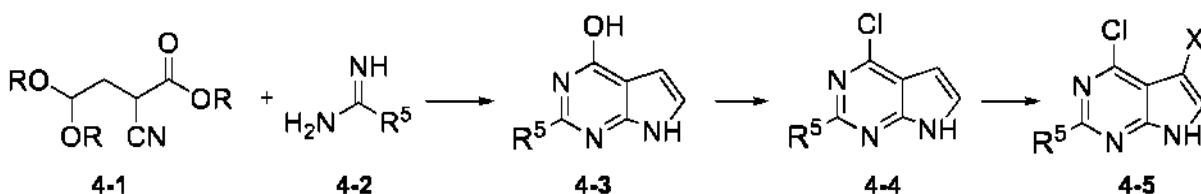
25

El esquema 4 se refiere a una preparación de un compuesto de Fórmula 4-5, en la que X es un grupo saliente tal como Br o I. Con respecto al Esquema 4, los compuestos de Fórmula 4-1 (donde cada R es independientemente H o alquilo C₁₋₆) y de Fórmula 4-2 están disponibles en el mercado o pueden realizarse por los procedimientos descritos en el presente documento u otros procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Un compuesto de Fórmula 4-3 puede prepararse por condensación de un compuesto de Fórmula 4-1 con un compuesto de Fórmula 4-2, por ejemplo, mediante calentamiento de un compuesto de Fórmula 4-1 y un compuesto de Fórmula 4-2 en presencia de una base, tal como metóxido sódico, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a temperaturas que varían entre 50 °C y 100 °C. Los tiempos de reacción adecuados están típicamente entre 1 y 24 horas. Un compuesto de Fórmula 4-3 puede convertirse en un compuesto de Fórmula 4-4 mediante tratamiento con un agente de cloración, tal como oxicloruro de fósforo, ya sea en presencia de un disolvente adecuado o solo, a una temperatura que varía entre 70 °C y 120 °C y un tiempo de reacción de entre 1 y 24 horas. Un compuesto de Fórmula 4-4 puede tratarse después con un agente de halogenación apropiado, tal como *N*-yodosuccinimida, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, para producir un compuesto de Fórmula 4-5. Las temperaturas de reacción adecuadas varían de 0 °C a 50 °C, y los tiempos de reacción adecuados típicamente son de 30 minutos a 24 horas. Un compuesto de Fórmula 4-5 puede protegerse (es decir el nitrógeno del anillo de pirrol está protegido) por procedimientos bien conocidos en la técnica y después el correspondiente compuesto protegido puede convertirse en un compuesto de Fórmula I usando la química descrita en los Esquemas 1, 2 y 3.

30

Esquema 4



Procedimientos experimentales y ejemplos de trabajo

35

A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Pueden prepararse compuestos adicionales dentro del ámbito de la presente invención utilizando los procedimientos que se ilustran en estos Ejemplos, tanto solos como en combinación con las técnicas generalmente conocidas en la técnica.

40

Los experimentos se llevan a cabo de forma general en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en los casos en los que se usan oxígeno o reactivos o intermedios sensibles a la humedad. Los disolventes y reactivos disponibles en el mercado generalmente se usan sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando sea apropiado. En algunos casos, se utilizan productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin. En otros casos, los disolventes disponibles en el mercado se pasan a través de columnas a través de columnas llenas con tamices moleculares 4A, hasta alcanzar los siguientes patrones QC para agua: a) <100 ppm para diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida y tetrahidrofurano; b) <180 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano y diisopropilamina. Para reacciones muy sensibles, los disolventes se tratan adicionalmente con sodio

metálico, hidruro de calcio o tamices moleculares, y se destilan justo antes de su uso.

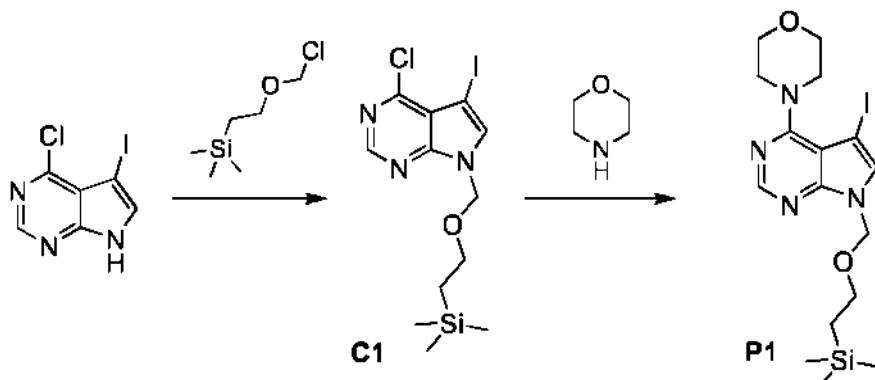
Los productos generalmente se secan al vacío antes de realizarse reacciones adicionales o someterse a ensayos biológicos. Los datos de la espectrometría de masas se comunican ya sea por instrumentos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), de ionización química a presión atmosférica (APCI) o de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS).

5 Los datos de desplazamientos químicos para resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales de los disolventes deuterados empleados.

Para las síntesis que hacen referencia a procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones son seguidas de 10 cromatografía en capa fina o espectrometría de masas, y se someten a tratamientos cuando es apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las relaciones de disolventes utilizados como eluyentes/gradientes se seleccionan para proporcionar R_f o tiempos de retención apropiados.

Preparación P1

5-yodo-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P1**)



15

Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C1**).

Una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (9,8 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro sódico (al 60 % en aceite, 1,54 g, 38,5 mmol) en tres porciones. Despues de haber agitado la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (6,4 g, 38 mmol)

20 gota a gota, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 8 g, 20 mmol, 57 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,51 (t, *J*=8 Hz, 2H), 0,82 (t, *J*=8 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H).

25

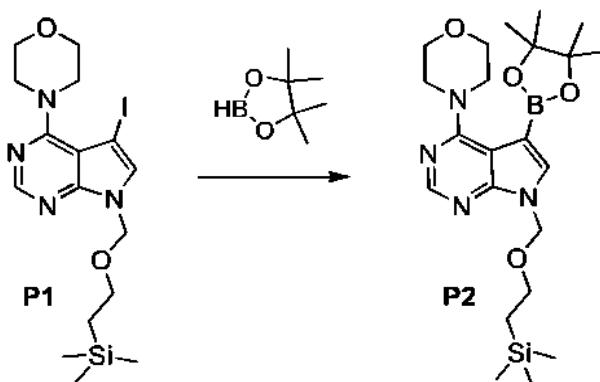
Etapa 2. Síntesis de 5-yodo-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P1**).

Se añadieron morfolina (2,45 g, 28,1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,63 g, 51,3 mmol) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C1**) (10,5 g, 25,6 mmol) en *n*-butanol (300 ml), y la mezcla de reacción se calentó a refljo durante 18 horas, después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido 30 clorhídrico acuoso (0,1 M, 100 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 8,0 g, 17 mmol, 66%. CLEM *m/z* 461,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,80-3,86 (m, 4H), 3,46-3,53 (m, 6H), 0,77-0,84 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Preparación P2

35

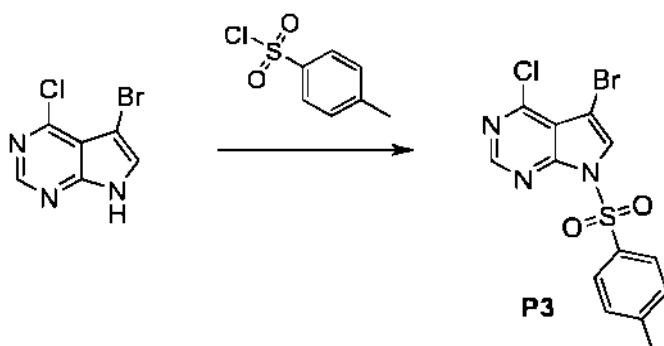
4-(morfolin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P2**)



A una solución de 5-yodo-4-(morpholin-4-il)-7-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P1**) (500 mg, 1,09 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (543 mg, 4,24 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (99,7 mg, 0,109 mmol), trietilamina (439 mg, 4,34 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-5',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 51,8 mg, 0,109 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo a del 0 % al 30 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 415 mg, 0,901 mmol, 83%. CLEM *m/z* 461,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,68-3,74 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,87-0,93 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Preparación P3

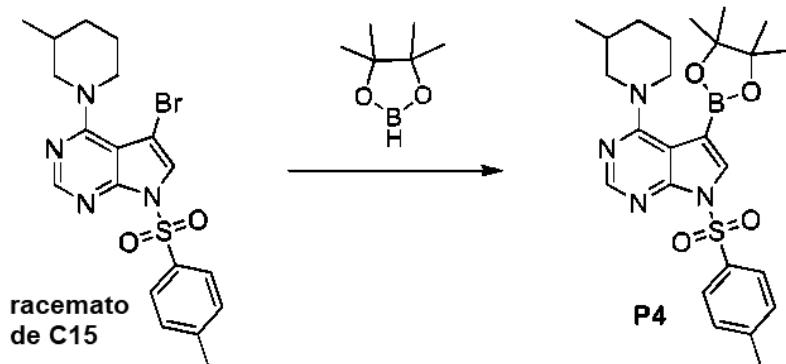
5-bromo-4-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P3**)



Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,21 g, 27,3 mmol) a una suspensión de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (6,34 g, 27,3 mmol) en acetona (70 ml). Después de la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1,11 g, 27,8 mmol en 15 ml de agua), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (125 ml), se agitó durante 10 minutos y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con agua para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 8,88 g, 23,0 mmol, 84%. CLEM *m/z* 385,9, 387,9, 389,8 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d a, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 2,37 (s a, 3H).

Preparación P4

7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(3-metilpiperidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P4**)

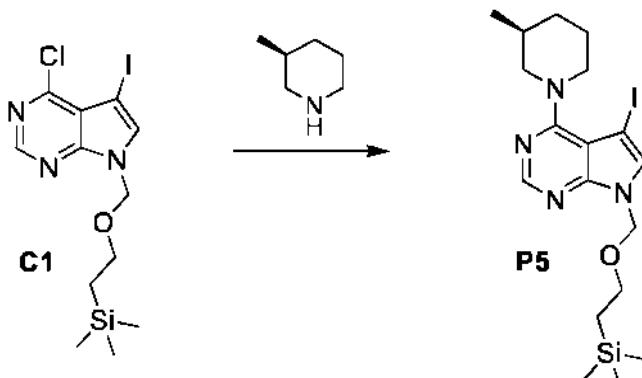


Se añadió 5-bromo-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-(3-metilpiperidin-1-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (versión racémica de C15, véase el Ejemplo 7) (1,44 g, 3,20 mmol) a una solución de trietilamina (1,3 g, 13 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). Después se añadió lentamente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,64 g, 12,8 mmol), y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a travéz de la misma durante 5 minutos. Después se introdujeron 2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos, 137 mg, 0,287 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (146 mg, 0,160 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas. Después de enfriarla, la mezcla se filtró a travéz de algodón y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 0 % al 75 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,25 g, 2,52 mmol, 79%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 8,10 (d a, J=8,4 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,30 (d a, J=8,6 Hz, 2H), 4,28 (d a, J=13 Hz, 1H), 4,18-4,24 (m, 1H), 2,99 (ddd, J=13, 11,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=12,9, 10,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 4H), 1,35 (s, 12H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3H).

Preparación P5

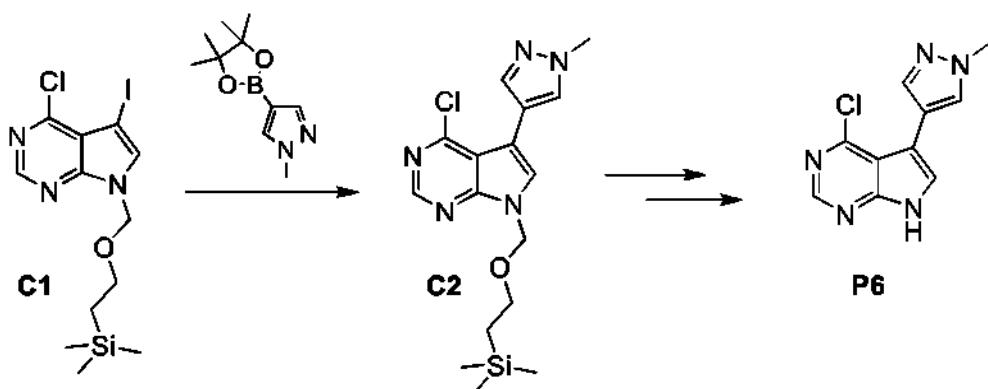
5-yodo-4-[(3*S*)-3-metilpiperidin-1-il]-7-[{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**P5**)



15 Se convirtió 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de 5-bromo-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3*S*)-3-metilpiperidin-1-il]-7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C15**) en el Ejemplo 7. Rendimiento: 7,38 g, 15,6 mmol, 80%. CLEM *m/z* 473,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,06-4,17 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 2H), 2,91 (ddd, J=12,6, 11,5, 3,5 Hz, 1H), 2,58 (dd, J=12,6, 10,8 Hz, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 3H), 1,11-1,23 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,88-0,94 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Preparación P6

4-cloro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2.3-*d*]pirimidina (**P6**)



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (C2**).**

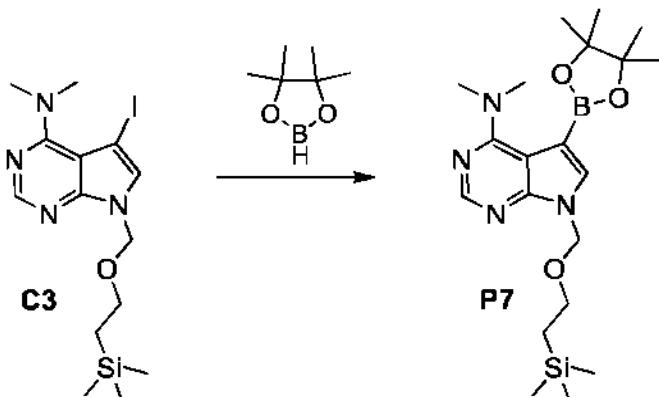
A una solución de 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) (4,1 g, 10 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (2,1 g, 10 mmol) y carbonato potásico (2,8 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano acuoso, se le añadió diclorobis(trifenilfosfina)palladio (II) (350 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno; este procedimiento se realizó un total de tres veces. Después de calentamiento a refluo durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: del 0 % al 10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,0 g, 5,5 mmol, 55%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 7,68 (d, J=0,5 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,54-3,59 (m, 2H), 0,91-0,97 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (P6**).**

Se convirtió 4-cloro-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C2**) en el producto utilizando el procedimiento descrito para la síntesis del 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**2**) en el Ejemplo 2. En este caso el producto, obtenido en forma de un sólido de color amarillo, se purificó por recristalización en acetato de etilo, en lugar de mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 1,0 g, 4,3 mmol, 43 % en dos etapas. CLEM m/z 234,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s a, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=0,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Preparación P7

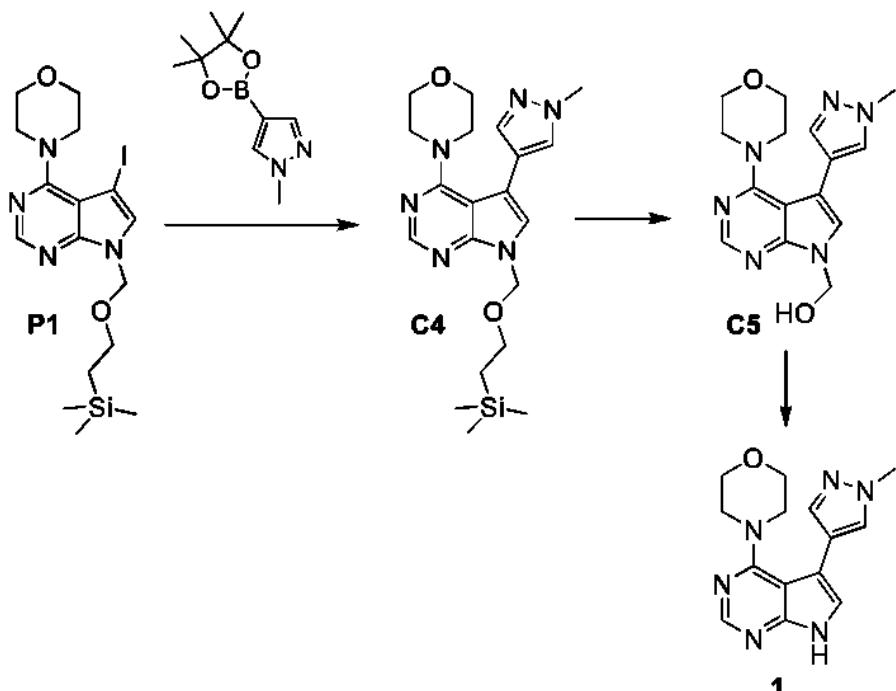
N,N-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**P7**)



Se convirtió 5-yodo-*N,N*-dimetil-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina [**C3**, preparada a partir de 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 3-[4-(dimetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**5**) en el Ejemplo 5] en el producto de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 4-(morfolin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**P2**) en la Preparación P2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 342 mg, 0,817 mmol, 69%. CLEM m/z 419,3 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 3,25 (s, 6H), 1,36 (s, 12H), 0,86-0,94 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Ejemplo 1

5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**1**)



5 Etapa 1. Síntesis de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C4**).

A una solución de 5-yodo-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**P1**) (500 mg, 1,1 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (272 mg, 1,31 mmol) en una mezcla de etanol y agua (4:1, 10 ml) se le añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (41 mg, 58 µmol) y carbonato potásico (447 mg, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno; este procedimiento se realizó un total de tres veces. Después se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 200 mg, 0,48 mmol, 44%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 6H), 3,20-3,27 (m, 4H), 0,83 (dd, *J*=8,0, 7,9 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H).

15 Etapa 2. Síntesis de [5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metanol (**C5**).

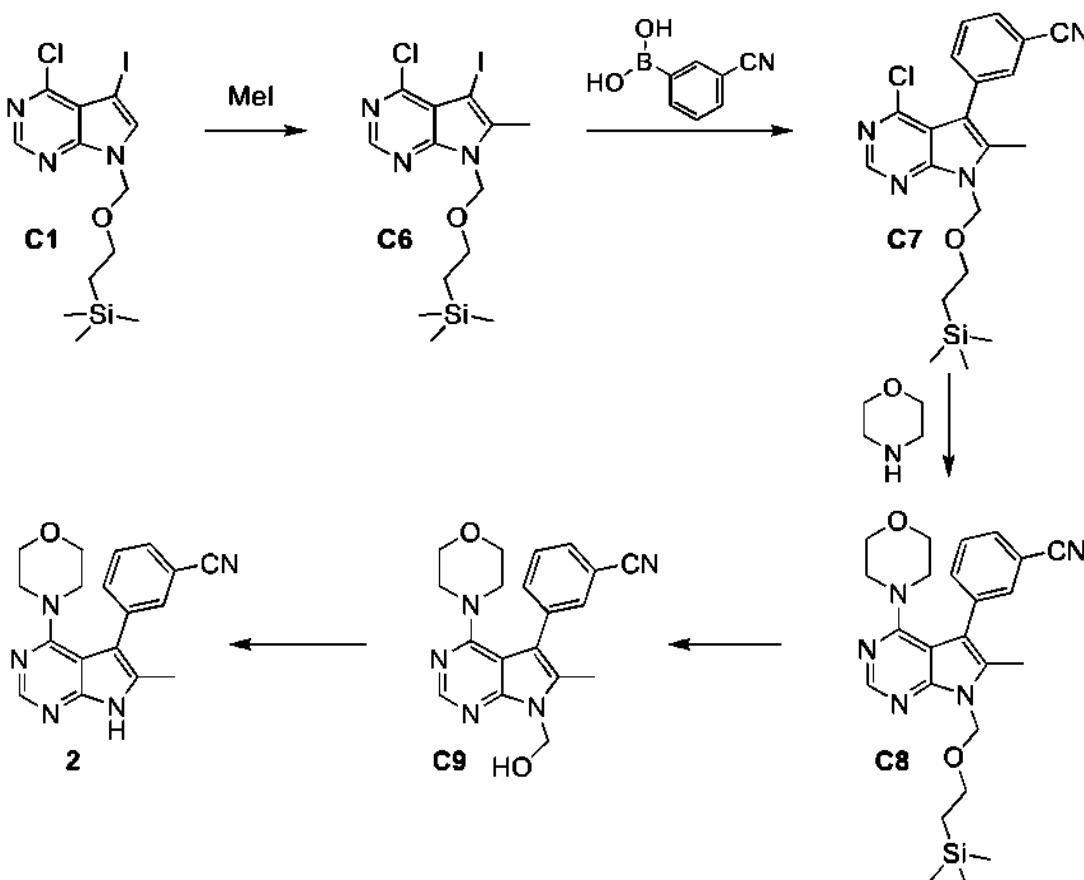
Se agitó una solución de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C4**) (200 mg, 0,48 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 3. Síntesis de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**1**).

Una solución de [5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metanol (**C5**) (material procedente de la anterior etapa, ≤ 0,48 mmol) en metanol (5 ml) se ajustó a un pH > 12 mediante adición de carbonato potásico sólido. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Columna: Agella Venusil ASB C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Eluyente: B al 13 %) proporciona el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento en dos etapas: 90 mg, 0,32 mmol, 67%. CLEM *m/z* 285,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 4H), 3,45-3,51 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 2

30 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**2**)



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-5-yodo-6-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C6**).

A una solución a -78 °C de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C1**) (15,0 g, 36,6 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (solución 2 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 183 ml, 366 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 horas, después volvió a enfriarse a -78 °C. Se añadió yodometano (52,1 g, 367 mmol) a -78 °C, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a -20 °C durante 2 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 10:1 éter de petróleo / acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 10 g, 24 mmol, 66%. CLEM *m/z* 424,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,88-0,95 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

15 Etapa 2. Síntesis de 3-(4-cloro-6-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C7**).

A una solución de 4-cloro-5-yodo-6-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C6**) (300 mg, 0,71 mmol) y ácido (3-cianofenil)borónico (104 mg, 0,708 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua (5:1, 10 ml) se le añadió carbonato potásico (193 mg, 1,40 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (17 mg, 23 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno; este procedimiento se realizó un total de tres veces. Después de calentamiento a reflujo durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo a del 0 % al 20% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 140 mg, 0,351 mmol, 50%. CLEM *m/z* 399,2 [M+H⁺].

Etapa 3. Síntesis de 3-[6-metil-4-(morpholin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C8**).

A una solución de 3-(4-cloro-6-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C7**) (140 mg, 0,351 mmol) en *n*-butanol (5 ml) se le añadieron morfolina (30,6 mg, 0,351 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (90,9 mg, 0,703 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas, después se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 125 mg, 0,278 mmol, 79%.

CLEM m/z 450,3 [M+H $^+$].

Etapa 4. Síntesis de 3-[7-(hidroximetil)-6-metil-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (C9).

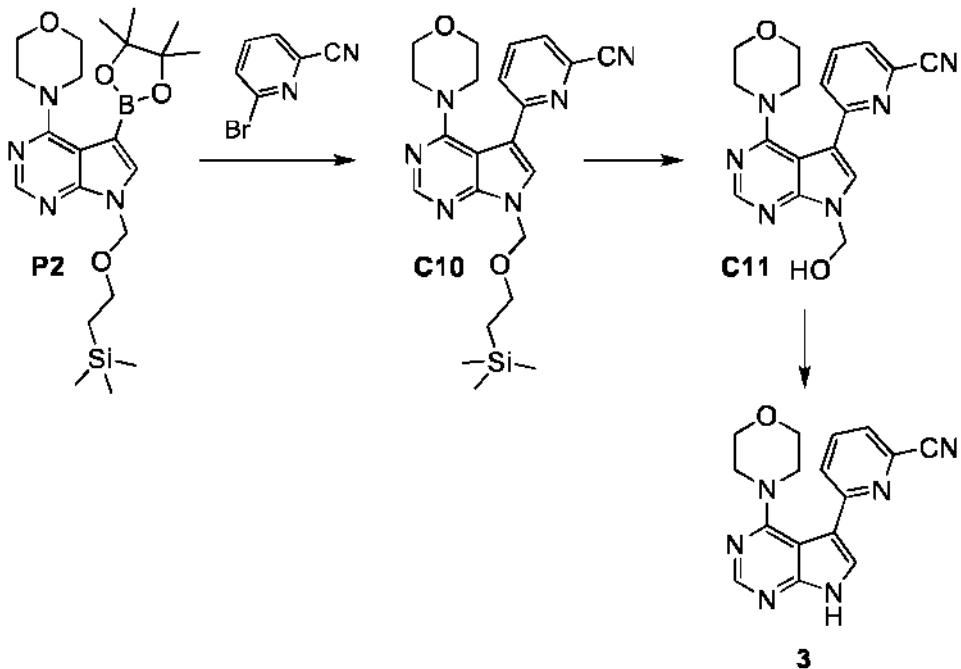
Una solución de 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C8**) (125 mg, 0,278 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (125 mg). Esta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z 349,9 [M+H $^+$].

Etapa 5. Síntesis de 3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (2).

Una solución de 3-[7-(hidroximetil)-6-metil-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C9**) (procedente de la etapa anterior, 125 mg, \leq 0,278 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se ajustó a un pH > 11 mediante la adición de carbonato potásico sólido. La mezcla se filtró y se concentró al vacío; la purificación mediante HPLC preparativa (Columna: Boston Symmetix ODS-H, 5 μ m; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B a del 19 % al 39 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 54 mg, 0,17 mmol, 61% en dos etapas. CLEM m/z 319,9 [M+H $^+$]. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,17 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 4H), 2,98-3,06 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 3

6-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo (**3**)



Etapa 1. Síntesis de 6-[4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo (C10).

A una solución de 6-bromopiridin-2-carbonitrilo (80 mg, 0,44 mmol) y 4-(morfolin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (P2) (241 mg, 0,523 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (51 mg, 44 μ mol) y carbonato sódico (140 mg, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con radiación por microondas durante 15 minutos, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: 1:1 éter de petróleo/acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 110 mg, 0,252 mmol, 57 %. RMN 1 H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,84-7,93 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (dd, J =7,0, 1,2 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,56-3,65 (m, 6H), 3,34-3,40 (m, 4H), 0,93 (dd, J =8,3, 8,0 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 6-[7-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo (C11).

Se agitó una solución de 6-[4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo (**C10**) (110 mg, 0,252 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo, que

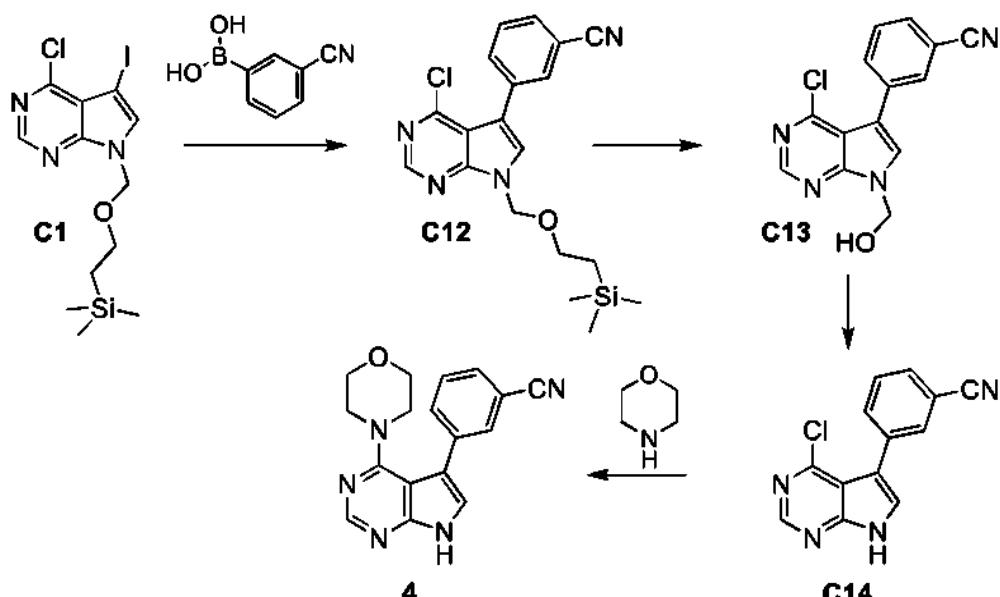
se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Síntesis de 6-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo (3).

Una solución de 6-[7-(hidroximetil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo (**C11**) (procedente de la etapa anterior, 85 mg, ≤ 0,25 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se ajustó a un pH > 12 mediante la adición de carbonato potásico sólido. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Fase móvil A: amoniaco en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 50 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 15,2 mg, 49,6 μmol, 20% en dos etapas. CLEM *m/z* 307,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,13 (dd, *J*=8,1, 7,7 Hz, 1H), 7,96 (d a, *J*=8 Hz, 1H), 7,89 (d a, *J*=8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,50-3,55 (m, 4H), 3,19-3,24 (m, 4H).

Ejemplo 4

3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (4)



Etapa 1. Síntesis de 3-(4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (C12**).**

A una mezcla en agitación de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C1**) (8,2 g, 20 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (3,2 g, 22 mmol) y carbonato potásico (8,3 g, 60 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y agua (relación 4:1, 250 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (731 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y después se cargó con nitrógeno; este procedimiento se realizó un total de tres veces. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 5,0 g, 12 mmol, 60%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,68 (dd, *J*=7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,60 (dd, *J*=8,0, 8,0 Hz, 2H), 0,86 (dd, *J*=8,0, 8,0 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 3-[4-cloro-7-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (C13**).**

Se agitó una solución de 3-(4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C12**) (3,8 g, 9,9 mmol) en ácido trifluoroacético (25 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (4 g, recuperación de masa > 100 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Síntesis de 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (C14**).**

Una solución de 3-[4-cloro-7-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C13**) (4 g procedentes de la etapa anterior, ≤ 9,9 mmol) en metanol (100 ml) se ajustó a pH > 12 mediante la adición de carbonato potásico sólido. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con agua (100 ml). El sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con agua, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,3 g, 5,1 mmol, 52% en dos etapas. CLEM *m/z* 255,0 [M+H⁺].

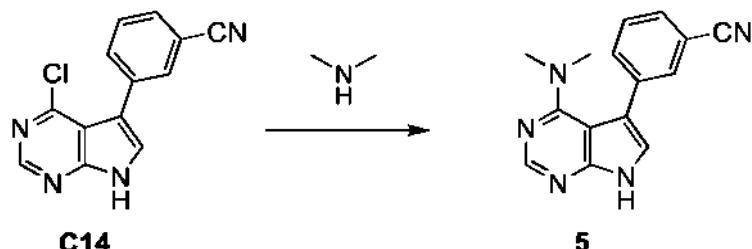
Etapa 4. Síntesis de 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**4**).

Se añadieron morfolina (871 mg, 10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 g, 20 mmol) a una solución de 3-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C14**) (2,5 g, 9,8 mmol) en *n*-butanol (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía

5 sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1). La recristalización posterior en acetato de etilo y éter de *terc*-butilo proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 770 mg, 2,52 mmol, 26%. CLEM *m/z* 306,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 7,89 (d a, *J*=8 Hz, 1H), 7,76 (d a, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (dd, *J*=7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,44-3,50 (m, 4H), 3,11-3,17 (m, 4H).

10 **Ejemplo de referencia 5**

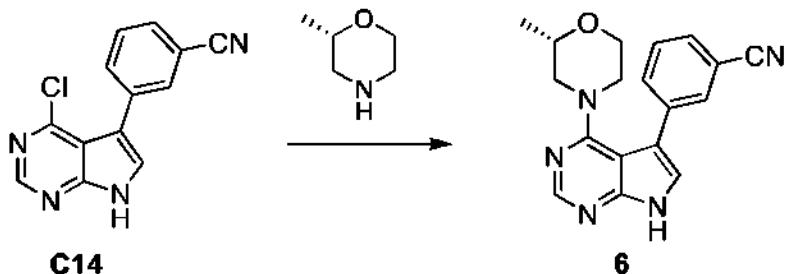
3-[4-(dimetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**5**)



Una mezcla de 3-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C14**) (157 mg, 0,616 mmol), dimetilamina (189 mg, 4,19 mmol) y trietilamina (182 mg, 1,80 mmol) en *n*-butanol (12 ml) se calentó con radiación de microondas a 150 °C durante 25 minutos. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm ; Fase móvil A: amoniaco en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 25 % al 65 %) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 72,1 mg, 0,274 mmol, 44%. CLEM *m/z* 263,8 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,78 (d a, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,73 (d a, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,62 (a dd, *J*=8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 2,73 (s, 6H).

20 **Ejemplo 6**

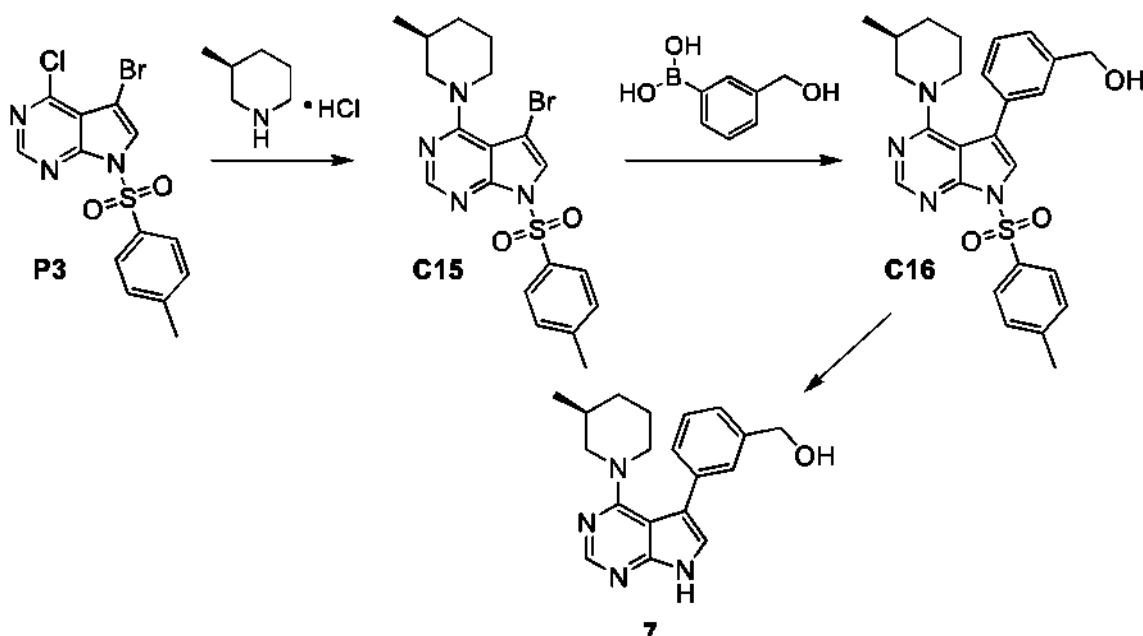
3-{4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo (**6**)



A una solución de 3-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C14**) (100 mg, 0,393 mmol) y (2S)-2-metilmorfolina (54 mg, 0,53 mmol) en *n*-butanol (20 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (152 mg, 1,18 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío; la purificación mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm ; Fase móvil A: amoniaco en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 27 % al 47 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,5 mg, 54,8 μmol , 14%. CLEM *m/z* 320,2 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,71 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 7,73-7,89 (m, 2H), 7,51-7,69 (m, 2H), 7,28 (s, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 3,56-3,77 (m, 3H), 3,39-3,54 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 0,93-1,03 (m, 3H).

30 **Ejemplo de referencia 7**

(3-{4-[(3*S*)-3-metilpiperidin-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)metanol (**7**)



Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3S)-3-methylpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C15**).**

Se hizo reaccionar 5-bromo-4-cloro-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P3**) con la sal clorhidrato de (3S)-3-methylpiperidina de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 3-{4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo (**6**) en el Ejemplo 6. En este caso, la purificación se realizó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,3 g, 9,6 mmol, 92%.

Etapa 2. Síntesis de (3-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3S)-3-methylpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)metanol (C16**).**

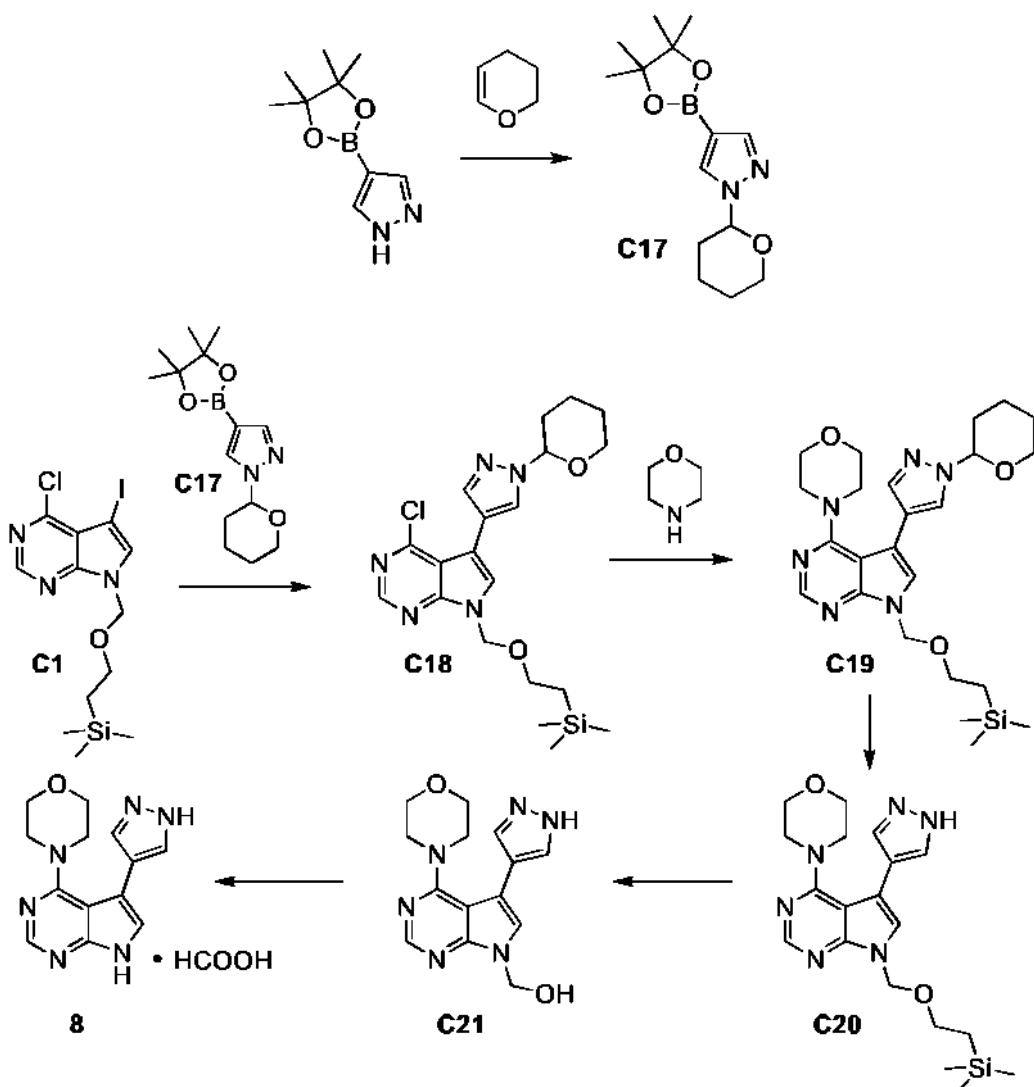
10 Se calentó una mezcla de 5-bromo-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3S)-3-methylpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**C15**) (0,225 g, 0,501 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (0,104 g, 0,684 mmol), carbonato sódico (0,159 g, 1,50 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (36 mg, 51 µmol) en acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml) a 150 °C con radiación por microondas durante 15 minutos. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (0,35 g, > 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **Etapa 3. Síntesis de (3-{4-[(3S)-3-methylpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)metanol (**7**).**

A una solución en agitación de (3-{7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4-[(3S)-3-methylpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)metanol (**C16**) procedente de la etapa anterior (< 0,50 mmol) en 2-propanol (20 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,42 g, 10 mmol) y agua (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Despues de concentrar al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters XBridge; Fase móvil A: amoniaco en agua al 0,1 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 44 % al 60 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 130 mg, 0,403 mmol, 80% en dos etapas. CLEM *m/z* 323,4 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD δ 8,24 (s, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,30 (d a, *J*=6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,89 (d a, *J*=13 Hz, 1H), 3,79 (d a, *J*=12 Hz, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,27 (dd, *J*=12,0, 11,0 Hz, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,30-1,52 (m, 3H), 0,87-1,01 (m, 1H), 0,60 (d, *J*=6,5 Hz, 3H).

25 Ejemplo 8

4-(morpholin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina, sal de formiato (**8**)



Etapa 1. Síntesis de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**C17**).

Se añadieron 3,4-dihidro-2*H*-pirano (5,6 g, 67 mmol) y ácido trifluoroacético (1,17 g, 10,3 mmol) a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (10,0 g, 51,5 mmol) en tolueno (200 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 10 % al 50 % en éter de petróleo) proporcionaron el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 13,4 g, 48,2 mmol, 94%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,41 (dd, J=9,5, 2,5 Hz, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 1,98-2,18 (m, 3H), 1,6-1,76 (m, 3H), 1,32 (s, 12H).

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-5-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C18**).

Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) (2,0 g, 4,9 mmol), 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (**C17**) (1,91 g, 6,87 mmol), fosfato de potasio (4,0 g, 19 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,10 g, 87 µmol) se desgasificó varias veces con nitrógeno y se irradió en un sintetizador de microondas a 130 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (60 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 80 % en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 1,33 g, 3,06 mmol, 62%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,46 (dd, J=9,4, 2,9 Hz, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,57 (dd, J=8,3,

8,0 Hz, 2H), 2,04-2,24 (m, 3H), 1,61-1,79 (m, 3H), 0,94 (dd, $J=8,3, 8,3$ Hz, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-5-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C19**).

Una solución de 4-cloro-5-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C18**) (3,3 g, 7,6 mmol), morfolina (0,99 g, 11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6 ml, 34 mmol) en *n*-butanol (15 ml) se irradió en un sintetizador de microondas a 100 °C durante 30 minutos. Después de eliminar los disolventes al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 2,6 g, 5,4 mmol, 71%. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,44 (dd, $J=6,5, 6,0$ Hz, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 4H), 3,58 (dd, $J=8,5, 8,0$ Hz, 2H), 3,33-3,39 (m, 4H), 2,06-2,19 (m, 3H), 1,62-1,79 (m, 3H), 0,93 (dd, $J=8,5, 7,5$ Hz, 2H), -0,04 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C20**).

A una solución de 4-(morfolin-4-il)-5-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C19**) (4,0 g, 8,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se vertió en una mezcla de acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo a del 10% al 80% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 2,18 g, 5,44 mmol, 66%. CLEM m/z 401,3 [M+H⁺]. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,56-3,66 (m, 6H), 3,34-3,40 (m, 4H), 0,91-0,98 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 5. Síntesis de [4-(morfolin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metanol (**C21**).

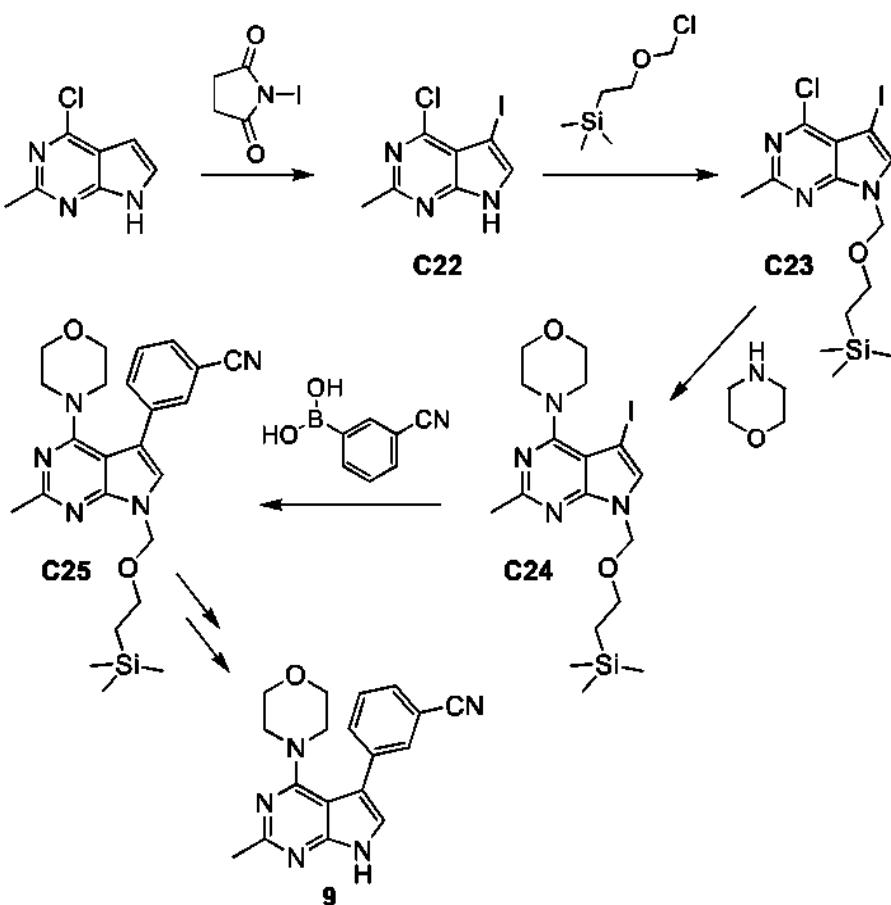
Se disolvió 4-(morfolin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C20**) (0,13 g, 0,32 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el producto (100 mg) en forma de un sólido de color pardo; este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z 301,2 [M+H⁺].

Etapa 6. Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, sal de formiato (**8**).

A una solución de [4-(morfolin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metanol (**C21**) (procedente de la etapa anterior, 0,10 g, ≤ 0,32 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato potásico (0,34 g, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío; la purificación mediante HPLC preparativa (Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 0 % al 17 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color pálido. Rendimiento: 36 mg, 0,11 mmol, 34 % en 2 etapas. CLEM m/z 271,2 [M+H⁺]. RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,60-3,67 (m, 4H), 3,41-3,48 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 9

3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**9**)



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (C22**).**

A una solución de 4-cloro-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (400 mg, 2,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió *N*-yodosuccinimida (537 mg, 2,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 330 mg, 1,12 mmol, 47%. CLEM *m/z* 293,8 [M+H⁺].

Etapa 2. Síntesis de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (C23**).**

Se convirtió 4-cloro-5-yodo-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C22**) en el producto de acuerdo con el procedimiento utilizado para la síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) en la Preparación P1. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 400 mg, 0,94 mmol, 84%. CLEM *m/z* 424,0 [M+H⁺].

Etapa 3. Síntesis de 5-yodo-2-metil-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (C24**).**

El producto se preparó a partir de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C23**) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 3-{4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo (6) en el Ejemplo 6. En este caso, la purificación se realizó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 300 mg, 0,63 mmol, 67%. CLEM *m/z* 475,2 [M+H⁺].

Etapa 4. Síntesis de 3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (C25**).**

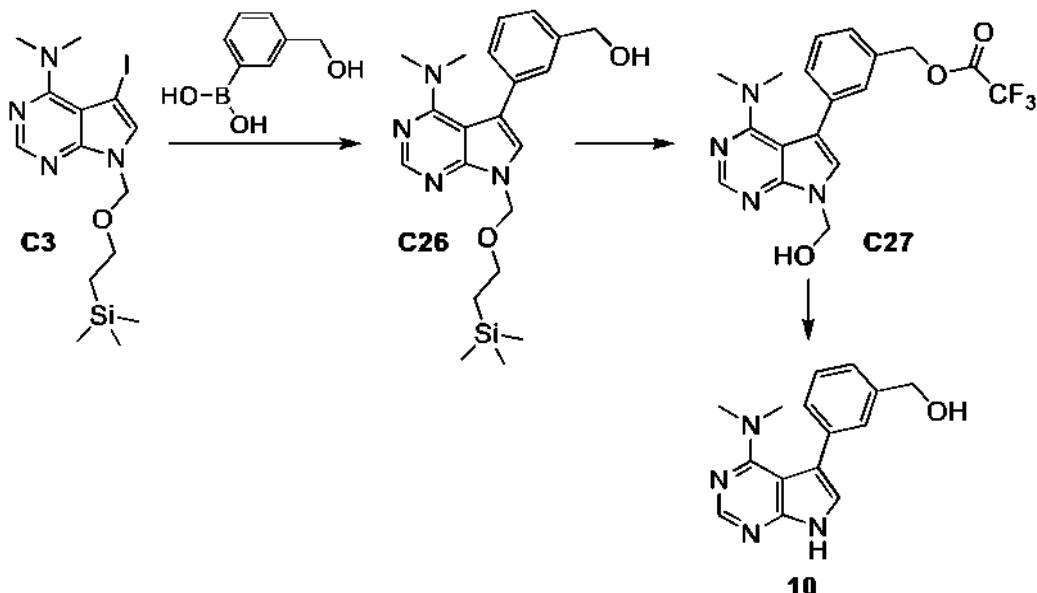
A una solución de 5-yodo-2-metil-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C24**) (100 mg, 0,21 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (62 mg, 0,42 mmol) y carbonato potásico (100 mg, 0,72 mmol) en una mezcla de etanol y agua (4:1,5 ml) se le añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (15 mg, 21 µmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno; este procedimiento se realizó un total de tres veces. Después de la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas, se dejó enfriar y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 1:1) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 52 mg, 0,12 mmol, 57 %. CLEM *m/z* 451,3 [M+H⁺].

Etapa 5. Síntesis de 3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**9**).

Se convirtió 3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C25**) en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**1**) en el Ejemplo 1. En este caso, la purificación por HPLC preparativa se realizó usando una columna Phenomenex Gemini C18, 8 μm ; Fase móvil A: amoniaco en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 30 % al 50 %. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,3 mg, 54,2 μmol , 45% en 2 etapas. CLEM m/z 320,1 [$\text{M}+\text{H}^+$]. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91-7,93 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 3,51-3,55 (m, 4H), 3,24-3,28 (m, 4H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 10

10 {3-[4-(dimetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol (**10**)



Etapa 1. Síntesis de {3-[4-(dimetilamino)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol (**C26**).

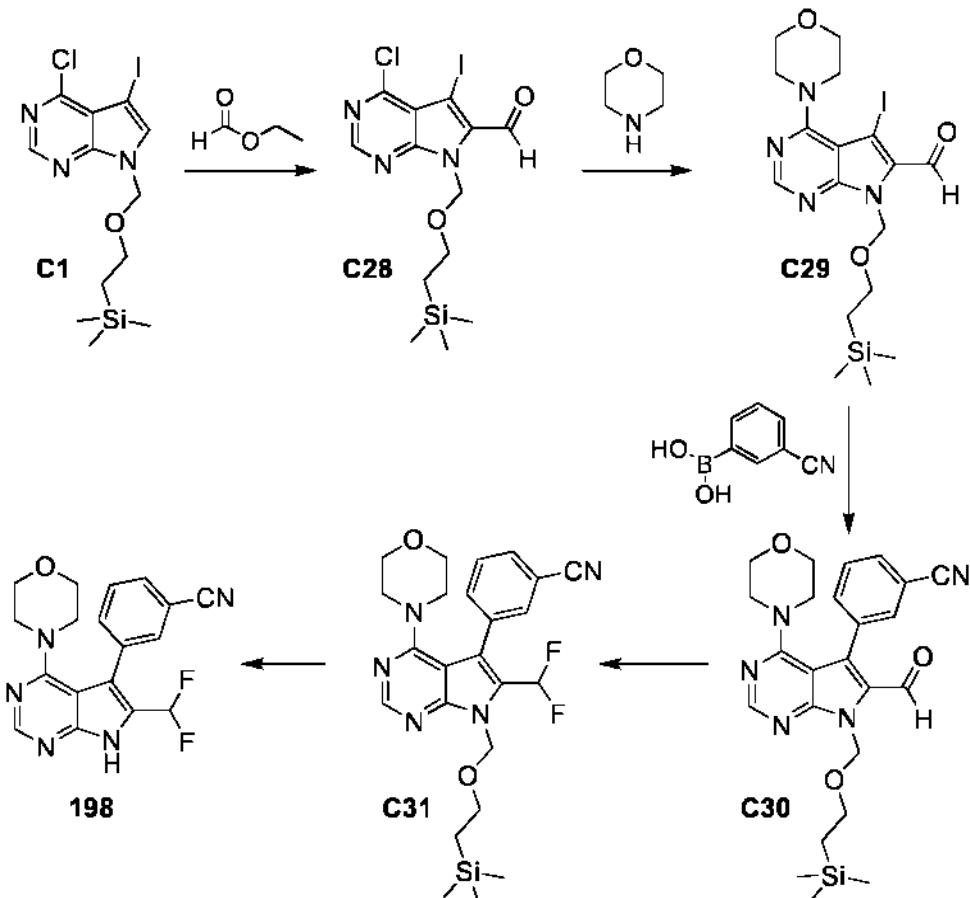
Una solución de 5-yodo-*N,N*-dimetil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**C3**) (418 mg, 1,00 mmol), ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (228 mg, 1,50 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (115 mg, 0,100 mmol), y carbonato de cesio (625 mg, 1,92 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1.5 ml) se purgó con nitrógeno, después se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 2% al 17% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 369 mg, 0,926 mmol, 93%. CLEM m/z 399,0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa 2. Síntesis de trifluoroacetato de 3-[4-(dimetilamino)-7-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]bencílico (**C27**).

Se agitó una solución de {3-[4-(dimetilamino)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol (**C26**) (397 mg, 0,996 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto (400 mg) en forma de un aceite de color pardo. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM m/z 395,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Etapa 3. Síntesis de {3-[4-(dimetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}metanol (**10**).

Una mezcla trifluoroacetato de 3-[4-(dimetilamino)-7-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]bencílico (**C27**) (procedente de la etapa anterior, 400 mg, \leq 0,996 mmol) y carbonato potásico (500 mg, 3,6 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm ; Fase móvil A: amoniaco en agua, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 21 % al 33%) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 77,7 mg, 0,290 mmol, 29% en dos etapas. CLEM m/z 268,9 [$\text{M}+\text{H}^+$]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,83 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,84 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 1983-[6-(difluorometil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**198**)Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (**C28**).

- 5 Se enfrió una solución de diisopropilamina (2,9 g, 29 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C y se trató gota a gota con *n*-butillitio (2,5 M, 11,6 ml, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) (8,0 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se continuó la agitación a -78 °C durante 1 hora. Despues de la adición gota a gota de una solución de formiato de etilo (2,6 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después se enfrió a 0 °C, y la reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo a del 0 % al 25% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 5,0 g, 11 mmol, 55%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,55-3,62 (m, 2H), 0,89-0,96 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 5-yodo-4-(morpholin-4-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (**C29**).

- 20 Se añadieron morfolina (1,09 g, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,94 g, 22,7 mmol) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (**C28**) (5,0 g, 11 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas, tras lo cual se enfrió y se concentró al vacío; el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20% en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 4,0 g, 8,2 mmol, 74%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 3,92-3,98 (m, 4H), 3,70-3,75 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 0,91-0,96 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 3-[6-formil-4-(morpholin-4-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C30**).Se convirtió 5-yodo-4-(morpholin-4-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metyl]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carbaldehído (**C29**) en

el producto utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de 3-(4-cloro-6-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C7**) en el Ejemplo 2. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,5 g, 3,2 mmol, 78%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,67 (a dd, J=8, 8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,38-3,44 (m, 4H), 3,23-3,28 (m, 4H), 0,94-1,01 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 4. Síntesis de 3-[6-(difluorometil)-4-(morpholin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C31**).

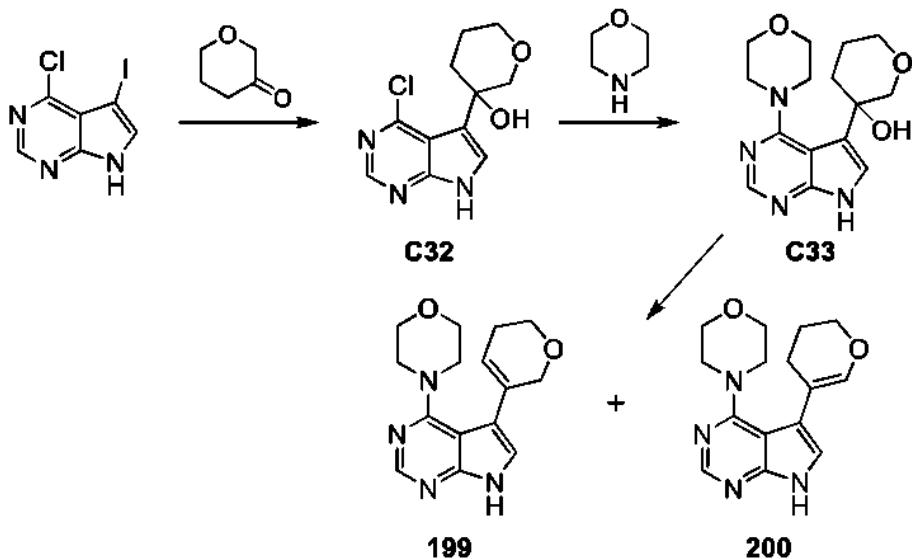
Se agitó una solución de 3-[6-formil-4-(morpholin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C30**) (200 mg, 0,43 mmol) y trifluoruro de (diethylamino)azufre (276 mg, 1,71 mmol) en diclorometano (10 ml) a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron; la purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina o sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 150 mg, 0,31 mmol, 72%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,76 (ddd, J=7,3, 1,6, 1,5 Hz, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 6,74 (t, J_{HF}=52,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,15-3,21 (m, 4H), 0,95-1,02 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Etapa 5. Síntesis de 3-[6-(difluorometil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**198**).

Se agitó una solución de 3-[6-(difluorometil)-4-(morpholin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C31**) (10 mg, 21 μmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase inversa (Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm; Eluyente: acetonitrilo al 22 % en agua que contenía ácido fórmico al 0,225 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,0 mg, 5,6 μmol, 27%. CLEM m/z 355,9 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,06 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,92 (ddd, J=6,7, 2,1, 1,7 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,02 (t, J_{HF}=52,5 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 4H), 3,03-3,10 (m, 4H).

Ejemplo 199 y ejemplo 200

5-(5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**199**) y 5-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**200**)



Etapa 1. Síntesis de 3-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-ol (**C32**).

A una solución a -78 °C de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1,5 g, 5,4 mmol) en tetrahidrofuran (50 ml) se le añadió gota a gota *n*-butillitio (2,5 M, 6,4 ml, 16,1 mmol). Después de haber agitado la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 horas, se trató con dihidro-2*H*-piran-3(4*H*)-ona (1,61 g, 16,1 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se interrumpió con agua (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml); las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo a del 0 % al 50% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 200 mg, 0,79 mmol, 15%. CLEM m/z 254,0 [M+H⁺].

Etapa 2. Síntesis de 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]tetrahidro-2*H*-piran-3-ol (**C33**).

A una solución de 3-(4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-ol (**C32**) (200 mg, 0,79 mmol) y morfolina (134 mg, 1,54 mol) en *n*-butanol (10 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (305 mg, 2,36 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de concentrar al vacío, la cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Fase móvil A: amoniaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 9% al 29%) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 180 mg, 0,59 mmol, 75%. CLEM *m/z* 305,1 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ + D₂O) δ 8,73 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,92-4,03 (m, 4H), 3,74-3,88 (m, 4H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 1H).

10 Etapa 3. Síntesis de 5-(5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**199**) y 5-(3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**200**).

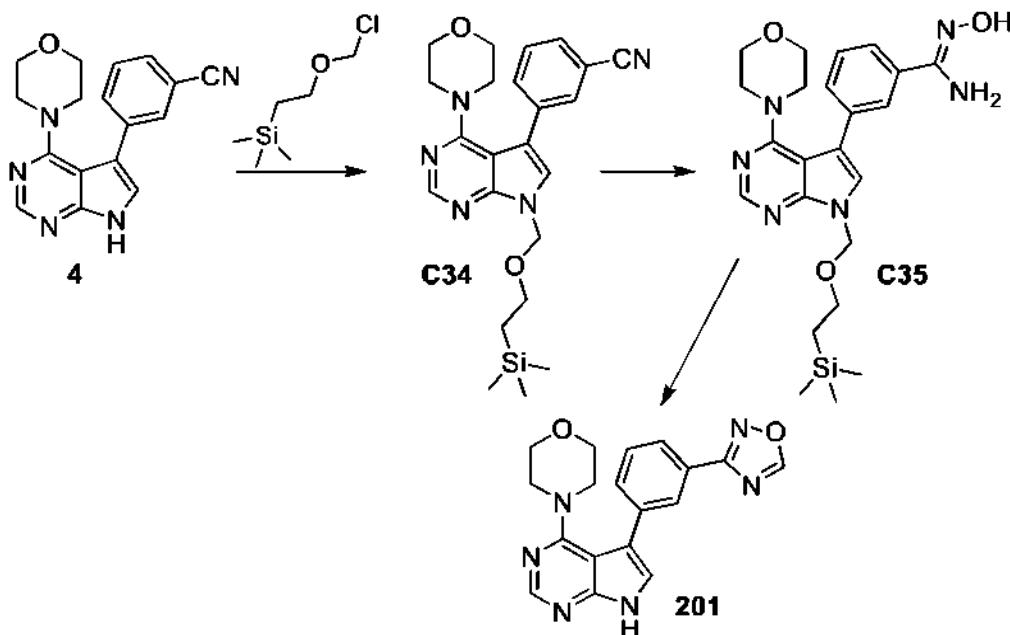
Se añadieron trietilsilano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) durante 10 minutos a una solución de 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]tetrahidro-2*H*-piran-3-ol (**C33**) (40 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se concentró al vacío. La cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase inversa (Columna: Boston Symmetrix ODS-H, 5 μm; Fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 11 % al 31 %) proporcionó **199** en forma de un sólido de color blanco (Rendimiento: 11,3 mg, 39,5 μmol, 30 %) y **200**, también en forma de un sólido de color blanco (Rendimiento: 7,0 mg, 24 μmol, 18 %).

199: CLEM *m/z* 287,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,87-5,93 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 6H), 3,36-3,43 (m, 4H), 2,21-2,29 (m, 2H).

200: CLEM *m/z* 287,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 4H), 3,40-3,46 (m, 4H), 2,29-2,36 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 201

4-(morfolin-4-il)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**201**)



25 Etapa 1. Síntesis de 3-[4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**C34**).

Se convirtió 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (**4**) en el producto usando el procedimiento descrito para la síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) en la Preparación P1. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,90 g, 2,1 mmol, 70%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,79 (d a, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,63 (d a, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 4H), 0,92-0,98 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de *N*-hidroxí-3-[4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]bencenocarboximidamida (**C35**).

35 Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (278 mg, 4,00 mmol) y carbonato sódico (318 mg, 3,00 mmol) a una solución en agitación de 3-[4-(morfolin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo

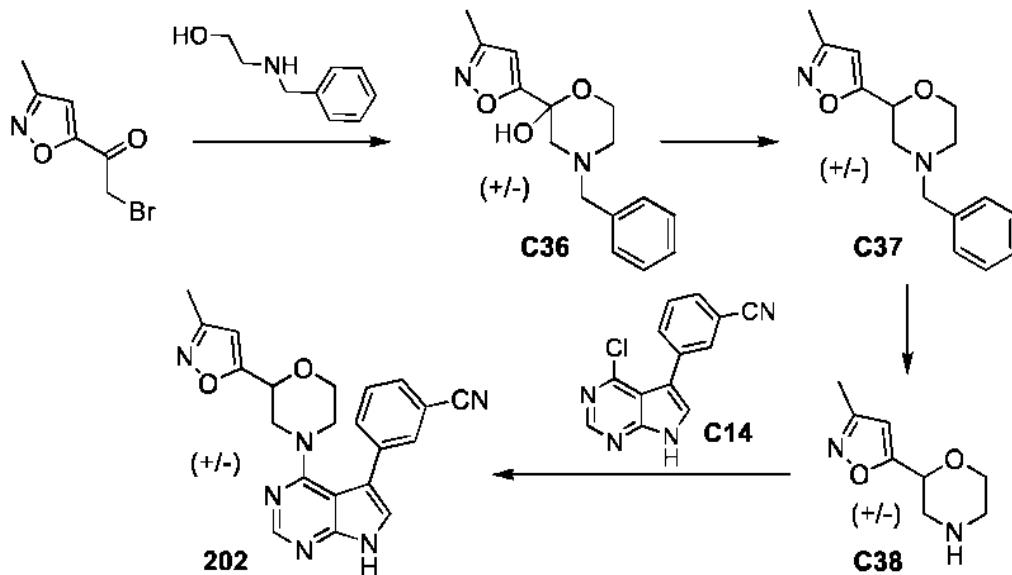
(C34) (436 mg, 1,00 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 2 horas, después se concentró al vacío, se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 280 mg, 0,60 mmol, 60%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,53 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=7,6, 7,6 Hz, 1H), 5,89 (s a, ~1,6H), 5,61 (s, 2H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 4H), 0,81-0,88 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(morfolin-4-il)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**201**).

Se añadieron ortoformiato de trietilo (760 mg, 5,1 mol) y dietileterato de trifluoruro de boro (370 mg, 2,6 mol) a una solución a 0 °C de N-hidroxi-3-[4-(morpholin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]bencenocarboximidamida (**C35**) (600 mg, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 μm; Fase móvil A: amoniaco acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 30 % al 50 %) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 62 mg, 0,18 mmol, 14%. CLEM m/z 349,0 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,98 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,82 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 4H), 3,13-3,20 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 202

3-{4-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morpholin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo (**202**)



Etapa 1. Síntesis de 4-benzyl-2-(3-methyl-1,2-oxazol-5-il)morpholin-2-ol (**C36**).

Se agitó una solución de 2-bromo-1-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)etanona (2,50 g, 12,2 mmol) y 2-(benzilamino)etanol (3,70 g, 24,5 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 35 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1,2 g, 4,4 mmol, 36%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,38 (m, 5H), 6,22 (s, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,60 (cuartete AB, J_{AB}=13,0 Hz, ΔV_{AB}=13,2 Hz, 2H), 2,99 (d a, J=11,0 Hz, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,55 (d, J=11,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J=11,7, 11,5, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 4-benzyl-2-(3-methyl-1,2-oxazol-5-il)morpholina (**C37**).

Se añadieron trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,9 g, 13 mmol) y trietilsilano (2,6 g, 22 mmol) a una solución de 4-benzyl-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morpholin-2-ol (**C36**) (1,2 g, 4,4 mmol) en diclorometano (15 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se ajustó entonces a un pH de ~5 a 6 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de la extracción con diclorometano (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: acetato de etilo a del 0 % al 50% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 500 mg, 1,9 mmol, 43%. CLEM m/z 258,9 [M+H⁺]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-

7,37 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 4,75 (dd, $J=9,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,96 (ddd, $J=11,3, 2,8, 2,4$ Hz, 1H), 3,81 (ddd, $J=11,3, 10,8, 2,5$ Hz, 1H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,02 (d a, $J=11,4$ Hz, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,37 (m, 2H).

Etapa 3. Síntesis de 2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morfolina (**C38**).

Se añadió nitrato amónico de cerio (IV) (442 mg, 0,806 mmol) a una solución de 4-bencil-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morfolina (**C37**) (100 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo / agua (mezcla 5:1, 6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas, después se concentró al vacío; la cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (eluyente: 10:1 de diclorometano / metanol) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 40 mg, 0,24 mmol, 62%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,11 (s, 1H), 4,79 (dd, $J=10,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,01 (ddd, $J=11,8, 2,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,35 (dd, $J=12,7, 2,5$ Hz, 1H), 2,99-3,07 (m, 3H), 2,30 (s, 3H).

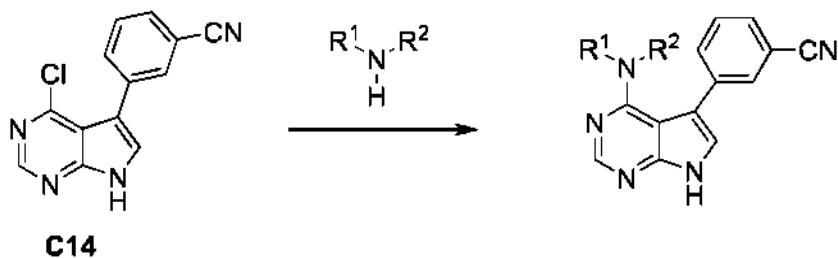
10 Etapa 4. Síntesis de 3-{4-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo (**202**).

A una solución de 2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morfolina (**C38**) (20 mg, 0,12 mmol) en *n*-butanol (7 ml) se le añadió 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C14**) (36,2 mg, 0,142 mol), y la mezcla de reacción se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 2 horas. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18, 5 μm ; Fase móvil A: agua que contiene ácido fórmico al 0,225 %; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 33 % al 53 %) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,78 mg, 2,0 μmol , 2%. CLEM m/z 387,0 [M+H $^+$]. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), picos característicos: δ 12,45 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,85 (d a, $J=8$ Hz, 1H), 7,76 (d a, $J=8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8, 8$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

Procedimientos

Procedimiento A

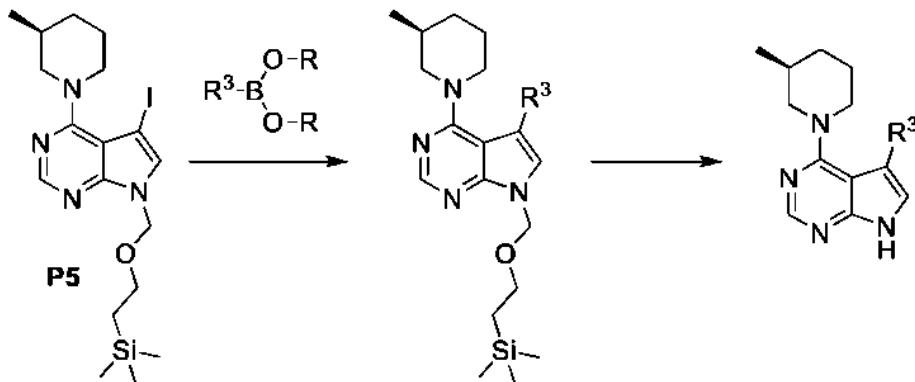
Introducción de un sustituyente 4-amino en 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo por desplazamiento de cloruro



Se añadió una solución de 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (**C14**) en dimetilsulfóxido (0,1 M, 500 μl , 50 μmol) a un vial que contenía la amina adecuada (150 μmol). Después de la adición de fluoruro de cesio (23 mg, 150 μmol), la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, después se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente adecuado con uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 μm ; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; 2) Columna: Boston Symmetrix ODS-H, 5 μm o Phenomenex Synergi C18, 4 μm o Agella Venusil ASB C18, 5 μm ; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo.

Procedimiento B

Síntesis de 5-sustituido-4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas por reacción de Suzuki



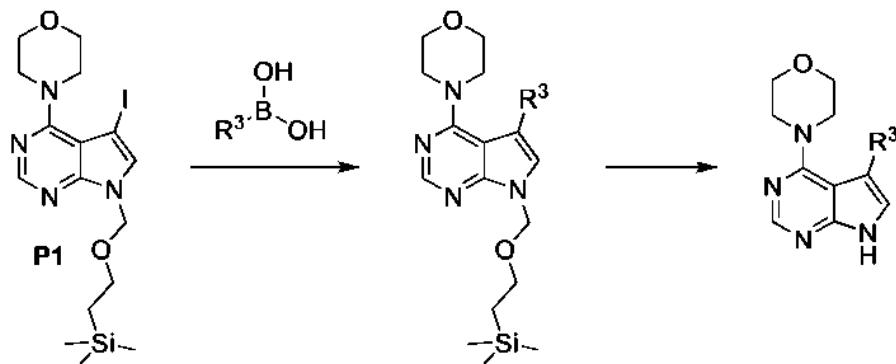
35

Etapa 1. Reacción de Suzuki

Se combinó una solución del éster borónico adecuado en 1,4-dioxano acuoso (1:5 v/v de agua/1,4-dioxano) (0,3 M, 400 µl, 120 µmol) con una solución de 5-yodo-4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P5**) (0,25 M en 1:5 agua / 1,4-dioxano; 400 µl, 100 µmol). La solución se trató con carbonato de cesio (65 mg, 200 µmol) y se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la misma. Se añadió [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (**II**) (3 mg, 5 µmol) a la mezcla de reacción, que se desgasificó de nuevo con nitrógeno, después se agitó a 150 °C durante 4 horas. Después de retirar el disolvente usando un concentrador Speedvac®, los productos se purificaron mediante chromatografía en capa fina preparativa en un sistema disolvente apropiado y se utilizó para la siguiente etapa.

10 Etapa 2. Desprotección

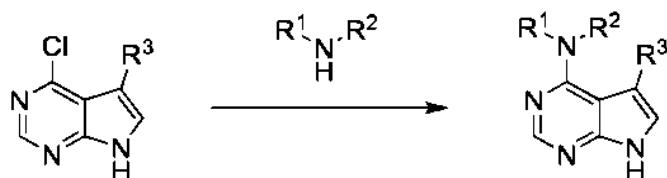
El producto procedente de la etapa anterior se trató con una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (1:5 v/v; 2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. Después de concentrar usando el Speedvac®, el residuo se trató con una solución de hidróxido de amonio en metanol (1:4 v/v; 2 ml) y se agitó a 30 °C durante 16 horas. Los disolventes se retiraron con el Speedvac® y el producto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente adecuado (Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 µm o Agella Venusil ASB C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo).

Procedimiento C**Síntesis de 5-sustituido-4-(morpholin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas por reacción de Suzuki****20 Etapa 1. Reacción de Suzuki**

Se combinó una solución de 5-yodo-4-(morpholin-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**P1**) en 1,4-dioxano (0,20 M, 400 µl, 80 µmol) con una solución del ácido borónico adecuado en 1,4-dioxano (0,50 M, 200 µl, 100 µmol). Se añadió una solución acuosa de fosfato de potasio (0,80 M, 200 µl, 160 µmol), seguido de [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (**II**) (3 mg, 5 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en un Speedvac®. El residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato sódico, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron usando el Speedvac® para proporcionar el producto en bruto, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. Desprotección

30 El producto de la anterior reacción se trató con una solución de ácido clorhídrico concentrado en etanol (1:6 v/v; 1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de retirar los disolventes con el Speedvac®, el residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente adecuado con uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: Kromasil Eternity-5-C18, 5 µm o Boston Symmetrix ODS-H, 5 µm o Phenomenex Synergi C18, 4 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; 2) Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo.

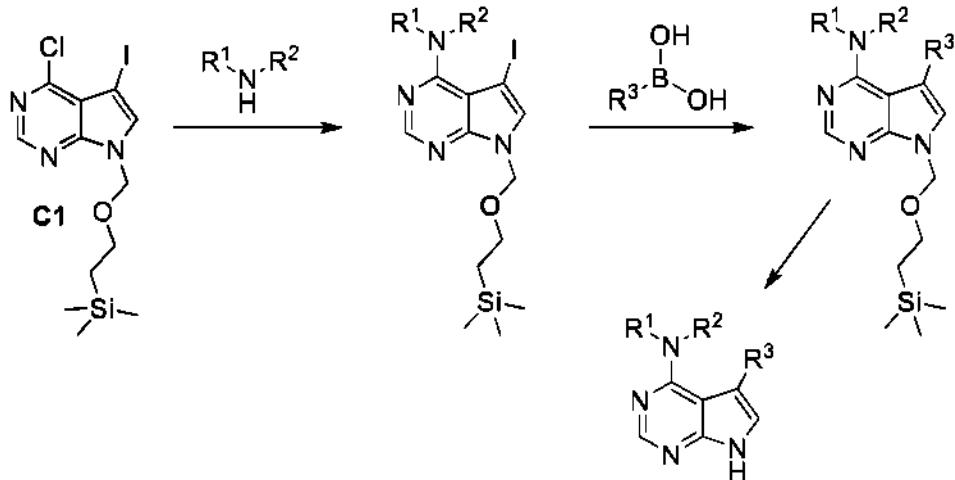
Procedimiento D**Introducción de un 4-amino sustituido en 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinas por desplazamiento de cloruro**

Se añadió una solución del sustrato 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en dimetilsulfóxido (0,5 M, 200 µl, 100 µmol) a una solución de la amina adecuada en dimetilsulfóxido (0,8 M, 200 µl, 160 µmol). Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (120 µl, 700 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de retirar los disolventes usando un Speedvac®, el producto se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente apropiado con uno de los siguientes sistemas: 1) Columna: Phenomenex Gemini C18, 8 µm o Agela Durashell C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso, pH 10; Fase móvil B: acetonitrilo; o 2) Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 µm o Phenomenex Synergi C18, 4 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo.

5

Procedimiento E

Síntesis de 4-amino-sustituido, 5-sustituido-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinas a partir de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

**Etapa 1. Reacción de desplazamiento de amina**

Se añadió una solución de 4-cloro-5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**C1**) en *N,N*-dimetilformamida (0,25 M, 500 µl, 125 µmol) a la amina apropiada (150 µmol). Se añadió trietilamina (35 µl, 250 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Esta solución se usó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 2. Reacción de Suzuki

La solución del producto procedente de la etapa anterior ($\leq 125 \mu\text{mol}$) se mezcló con una solución del ácido borónico en *N,N*-dimetilformamida (0,25 M, 500 µl, 125 µmol). Se añadió una solución acuosa de carbonato de cesio (1,25 M, 200 µl, 250 µmol), seguido de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,6 mg, 2,5 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 horas. La eliminación del disolvente usando un Speedvac® proporcionó un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

20

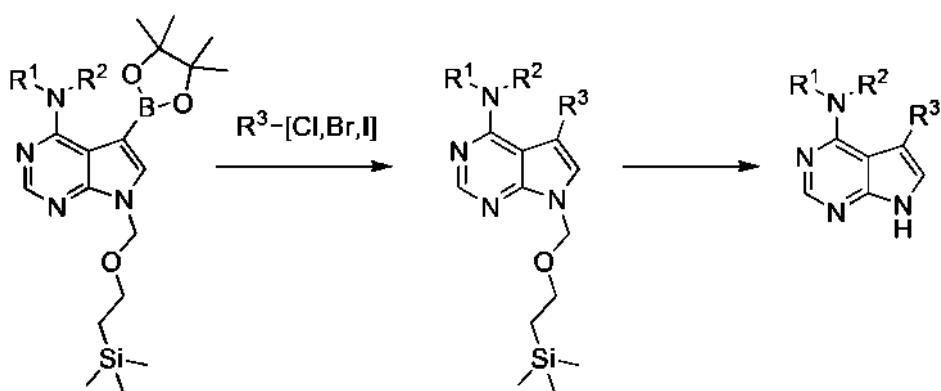
Etapa 3. Desprotección

El producto procedente de la etapa anterior ($\leq 125 \mu\text{mol}$) se trató con una solución de ácido clorhídrico concentrado en etanol (1:6 v/v; 2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de retirar el disolvente con el Speedvac®, el residuo se recogió en una solución de hidróxido de amonio (acuoso al 30 %) en metanol (1:4 v/v, 2 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas, se concentró en el Speedvac® y se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente adecuado (Columna: DIKMA Diamonsil(2) C18, 5 µm o Agela Venusil ASB C18, 5 µm; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,225 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo).

25

Procedimiento F

Introducción de un 5-sustituyente en 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas por reacción de Suzuki



Etapa 1. Reacción de Suzuki

Se añadió una solución del sustrato 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en 1,4-dioxano (0,1 M, 1 ml, 100 µmol) al haluro de arilo o heteroarilo adecuado (100 µmol).

- 5 Se añadió una solución acuosa de carbonato de cesio (1,0 M, 200 µl, 200 µmol), seguido de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,3 mg, 2,0 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 4 horas. La eliminación del disolvente usando un Speedvac® proporcionó un residuo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. Desprotección

- 10 La eliminación del grupo protector y la purificación se llevaron a cabo como se describe en la etapa final del Procedimiento E.

La siguiente tabla (Tabla 1) proporciona los Ejemplos 11-197 y los Ejemplos 203-225 de la presente invención (a menos que lleven el prefijo de la letra 'R', la cual representa que esos son compuestos de referencia que no están dentro del ámbito de las reivindicaciones), la estructura del compuesto, referencia al procedimiento de preparación y datos característicos del compuesto. Varios de los compuestos representados en la tabla son racémicos y otros se representan como enantiómeros sencillos con la estequiométría absoluta como se muestra. En determinados casos el compuesto racémico se ha separado en los enantiómeros individuales, aunque la estequiometría absoluta del enantiómero o enantiómeros sencillos puede no haber sido determinada. En la tabla, los enantiómeros individuales separados pueden denominarse como ENT-1 o ENT-2, que son abreviaturas para el enantiómero 1 y enantiómero 2 separados, respectivamente. Debe apreciarse que uno de los compuestos denominados como ENT-1 o ENT-2 tendrán la estequiometría absoluta (R) en el centro quiral mientras que los otros tendrán la estequiometría absoluta (S).

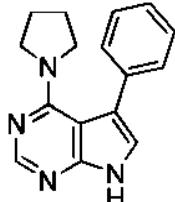
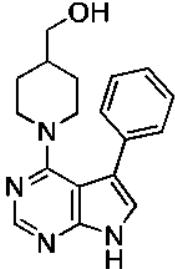
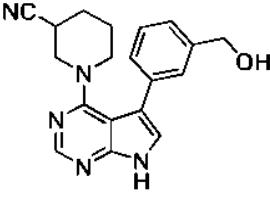
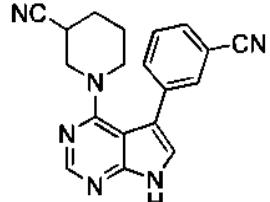
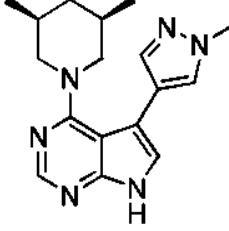
Tabla 1

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado <i>m/z</i> (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas <i>m/z</i> (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R11		Ej. 6	12,20 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> =1,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, <i>J</i> =8,0, 1,5, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (ddd, <i>J</i> =8, 1,5, 1 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =2,3 Hz, 1H), 2,96-3,03 (m, 4H), 1,20-1,27 (m, 2H), 1,10-1,19 (m, 2H), 0,87 (s, 6H); 331,9
R12		Ej. 6	12,21 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,85 (d a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,74 (d a, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 4H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 4H); 303,9

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R13		Ej. 6	12,05 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,37-7,50 (m, 5H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,73 (s a, 1H), 3,93 (d a, J=12,4 Hz, 1H), 3,65 (d a, J=12,4 Hz, 1H), 2,74 (dd, J=12,4, 11,7 Hz, 1H), 2,5-2,58 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,21-2,31 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,26-1,44 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 1H), 322,2
R14		Ej. 5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), picos característicos: δ 10,44 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,82 (dd, J=1,5, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J=7,7, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J=7,8, 1,5, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,14 (d a, J=14 Hz, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 3,45 (dd, J=13,9, 2,4 Hz, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H), 1,13-1,22 (m, 1H); 320,2
R15		Ej. 7 ¹	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,91 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,78 (d a, J=13 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J=12,6, 12,6, 3,0 Hz, 1H), 2,25 (dd, J=12,6, 11,0 Hz, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,31-1,52 (m, 3H), 0,88-1,00 (m, 1H), 0,59 (d, J=6,5 Hz, 3H); 293,3
R16		Ej. 6	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,55 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,75 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,84 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,77 (d a, J=13 Hz, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,34 (dd, J=12,0, 11,5 Hz, 1H), 1,65-1,77 (m, 1H), 1,29-1,55 (m, 3H), 0,91-1,03 (m, 1H), 0,68 (d, J=6,5 Hz, 3H); 318,3
R17		Ej. 7 ²	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 1H), 3,83 (d a, J=-12 Hz, 1H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,33 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 1,71-1,79 (m, 1H), 1,40-1,62 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 1H), 0,72 (d, J=6,8 Hz, 3H), 297,6

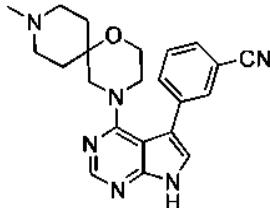
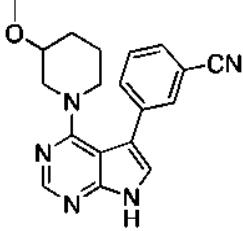
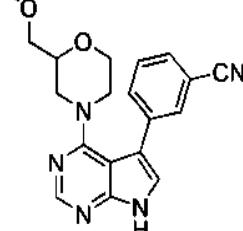
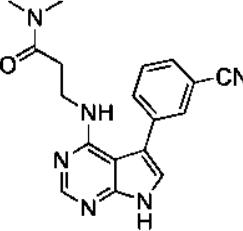
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R18		Ej. 6	3,10 minutos ³ ; 265,1
R19		Ej. 6	12,02 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 4,39 (t, J=5,1 Hz, 1H), 3,82 (d a, J=12,4 Hz, 2H), 3,11-3,18 (m, 2H), 2,61 (a dd, J=12, 11 Hz, 2H), 1,35-1,46 (m, 3H), 0,88-1,03 (m, 2H); 309,1
R20		Ej. 7	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,19-1,31 (m, 1H); 334,3
R21		Ej. 7	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,87 (d a, J=7 Hz, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,17-1,30 (m, 1H); 329,4
R22		Ej. 7 ²	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (d a, J=12 Hz, 2H), 2,20 (dd, J=12,0, 11,5 Hz, 2H), 1,73 (d a, J=12,6 Hz, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 0,74 (d, J=7,0 Hz, 6H), 0,65 (dt, J=12, 12 Hz, 1H); 311,5

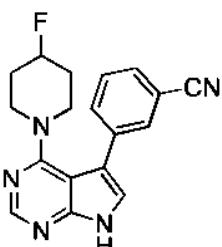
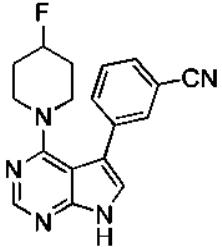
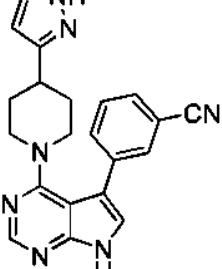
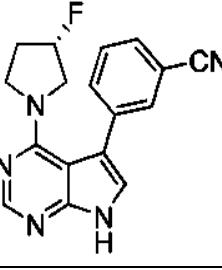
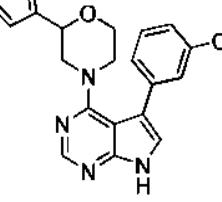
(continuación)

Ejemplo n. ^º	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R23		Ej. 3 ^{4,5,6} ; P4	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d ₆), picos característicos: δ 12,01 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J=9,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 2,17 (dd, J=12,5, 11,2 Hz,
			1H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,05-1,24 (m, 2H), 0,80-0,96 (m, 1H), 0,55 (d, J=6,3 Hz, 3H); 348,2
R24		Ej. 1 ^{1,7}	8,17 (s, 1H), 7,80 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,73 (s, 6H); 293,8
R25		Ej. 7 ^{1,8}	11,88 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,75 (s, 6H); 303,2
R26		Procedimiento A	2,07 minutos ⁹ ; 370
R27		Procedimiento A	2,58 minutos ⁹ ; 348

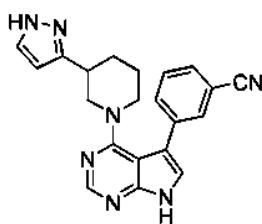
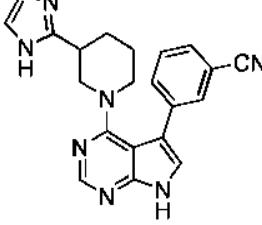
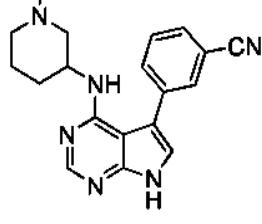
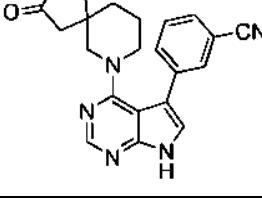
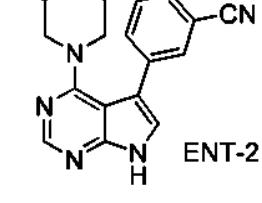
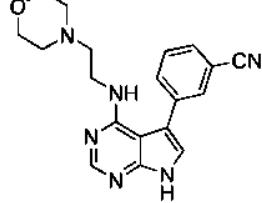
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R28		Ej. 6	12,29 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (dd, J=1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J=7,5, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J=7,5, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,95-3,00 (m, 2H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,45-1,54 (m, 2H); 389,2
R29		Procedimiento A	2,46 minutos ⁹ ; 334
R30		Procedimiento A	2,42 minutos ⁹ ; 350
R31		Procedimiento A	2,23 minutos ⁹ ; 335
R32		Procedimiento A	2,78 minutos ⁹ ; 340

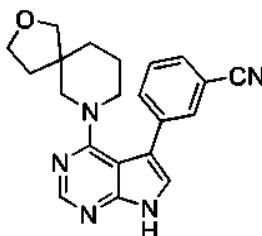
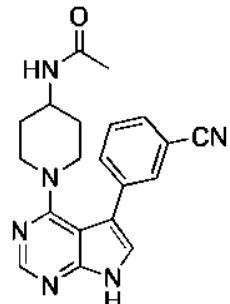
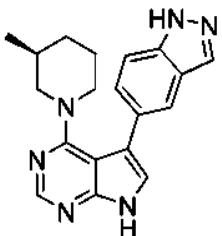
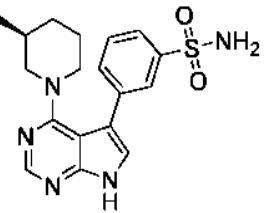
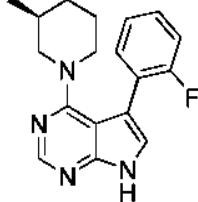
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R33		Procedimiento A	2,27 minutos ¹⁰ ; 322
R33A		Ej. 6	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,65 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,62 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,55 (a dd, J=8, 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,30 (1H, asumido, oscurecido por el pico del disolvente), 4,75 (d a, J _{HF} =48 Hz, 1H), 3,32-3,51 (m, 4H), 1,65-1,84 (m, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente); 322,2
R34		Procedimiento A	2,33 minutos ⁹ ; 370
R35		Procedimiento A	2,33 minutos ⁹ ; 308
R36		Procedimiento A	2,33 minutos ⁹ ; 372

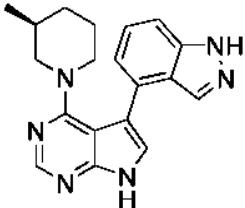
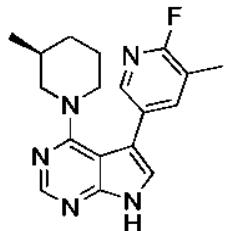
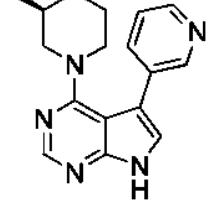
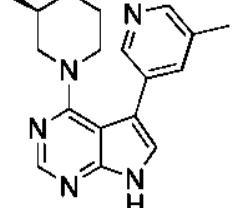
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R37		Procedimiento A	2,42 minutos ⁹ ; 370
R38		Procedimiento A	2,15 minutos ⁹ ; 370
R39		Procedimiento A	2,08 minutos ⁹ ; 333
R40		Procedimiento A	2,27 minutos ⁹ ; 373
R41		Ej. 6 ^{11,12}	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD δ 8,30 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,81 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,66 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,81 (d a, J=13,0 Hz, 1H), 3,70 (d a, J=12,6 Hz, 1H), 2,65 (ddd, J=12,6, 12,3, 2,8 Hz, 1H), 2,29 (dd, J=12,6, 11,0 Hz, 1H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,31-1,46 (m, 2H), 0,91-1,04 (m, 1H), 0,64 (d, J=6,5 Hz, 3H); 318,0
R42		Procedimiento A	1,99 minutos ⁹ ; 349

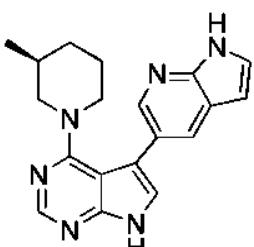
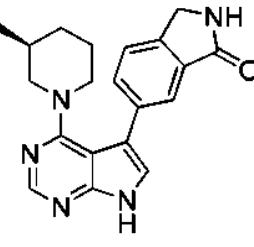
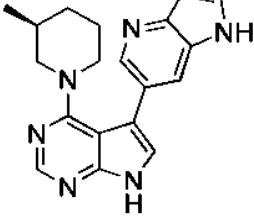
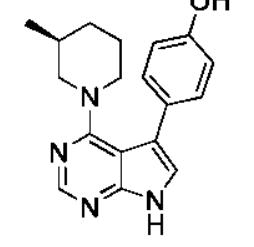
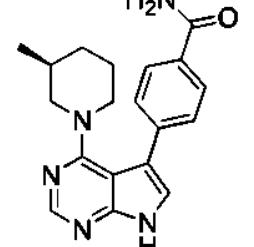
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R43		Procedimiento A	2,47 minutos ⁹ ; 360
R44		Procedimiento A	2,13 minutos ⁹ ; 361
R45		Procedimiento B	2,06 minutos ¹⁰ ; 333
R46		Procedimiento B	2,32 minutos ⁹ ; 372
R47		Procedimiento B	2,53 minutos ¹⁰ ; 311

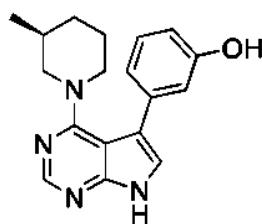
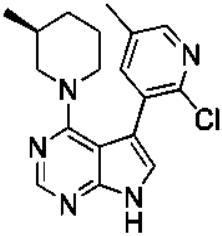
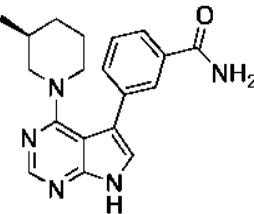
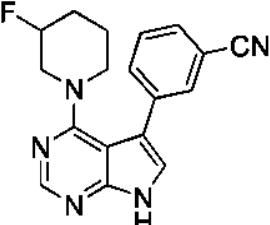
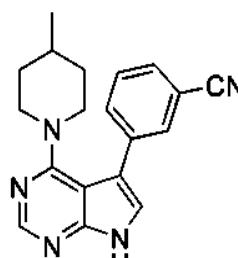
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R48		Procedimiento B	2,15 minutos ¹⁰ ; 333
R49		Procedimiento B	2,39 minutos ¹⁰ ; 326
R50		Procedimiento B	1,86 minutos ¹⁰ ; 348
R51		Procedimiento B	2,04 minutos ⁹ ; 294
R52		Procedimiento B	1,69 minutos ¹⁰ ; 308

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R53		Procedimiento B	2,02 minutos ¹⁰ ; 333
R54		Procedimiento B	1,96 minutos ¹⁰ ; 348
R55		Procedimiento B	1,11 minutos ¹⁰ ; 333
R56		Procedimiento B	2,11 minutos ¹⁰ ; 309
R57		Procedimiento B	2,17 minutos ⁹ ; 336

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R58		Procedimiento B	2,66 minutos ¹³ ; 309
R59		Procedimiento B	2,31 minutos ¹⁰ ; 342
R60		Ej. 17, ¹⁴ ; P5	picos característicos, 12,09 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 7,79 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,62 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,36 (s a, 1H), 3,75 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,68 (d a, J=12 Hz, 1H), 2,21 (dd, J=12, 11 Hz, 1H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,33-1,43 (m, 2H), 1,19-1,32 (m, 1H), 0,81-0,95 (m, 1H), 0,54 (d, J=7,0 Hz, 3H); 336,2
R61		Ej. 6	8,35 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,82 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,74 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 4,60 (d a, J _{HF} =47 Hz, 1H), 3,26-3,4 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H); 322,2
R62		Ej. 6	12,83 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,83 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,80 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,75 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 3,75 (d a, J=13 Hz, 2H), 2,84 (a dd, J=13, 12 Hz, 2H), 1,42-1,55 (m, 3H), 0,91-1,03 (m, 2H), 0,83 (d, J=6,0 Hz, 3H); 318,2

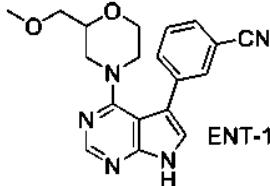
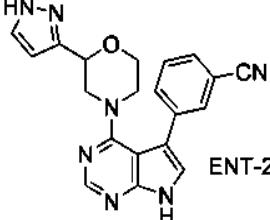
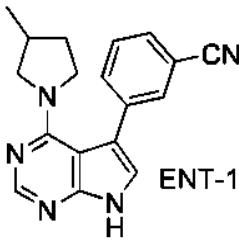
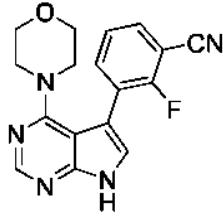
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R63		Ej. 1 ^{7,14} ; P5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), picos característicos: δ 8,42 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,09 (d a, J=7 Hz, 1H), 7,69 (d a, J=7 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 3,90-4,03 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 0,65 (d, J=6 Hz, 3H); 337,0
R64		Ej. 6	11,94 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (dd, J=1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,64 (dd, J=7,8, 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,76 (c, J=4,6 Hz, 1H), 2,90 (d, J=4,8 Hz, 3H); 250,1
R65		Ej. 4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD δ 8,24 (s, 1H), 7,72 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (d a, J=12 Hz, 2H), 2,13 (dd, J=12,0, 12,0 Hz, 2H), 1,68 (d a, J=13 Hz, 1H), 1,25-1,37 (m, 2H), 0,68 (d, J=6,5 Hz, 6H), 0,60 (dt, J=12, 12 Hz, 1H); 362,1
R66		Ej. 1 ^{7,14} ; P5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,70 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,81 (d a, J=13 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J=13, 13, 3 Hz, 1H), 2,29 (dd, J=12,6, 11,0 Hz, 1H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,18-1,37 (m, 2H), 0,89-1,00 (m, 1H), 0,65 (d, J=7,0 Hz, 3H); 348,2
R67		Ej. 1 ^{7,14} ; P5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), picos característicos: δ 10,36 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (ddd, J=7,5, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J=7,8, 5,5, 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 2,66 (ddd, J=13, 12, 2,5 Hz, 1H), 2,36 (dd, J=12,7, 11,2 Hz, 1H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 1H), 0,92-1,03 (m, 1H), 0,69 (d, J=6,5 Hz, 3H), 336,2

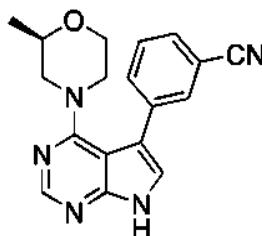
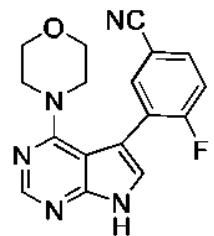
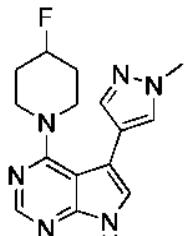
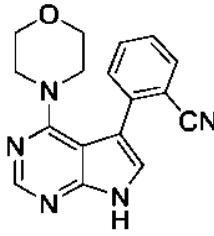
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R68		Ej. 1 ^{1,7} ; C3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,48 (d a, J=8 Hz, 2H), 7,41 (a dd, J=8, 8 Hz, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,84 (s, 6H); 239,1
R69		Ej. 1 ^{1,7} ; C3	12,24 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,47 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 6H); 282,2
R70		Ej. 5	8,35 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 3,19-3,3 (m a, 4H), 1,70-1,79 (m a, 4H); 290,1
R71		Ej. 5 ^{15,12}	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,73 (ddd, J=7,8, 1,6, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J=7,8, 1,5, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,75 (dd, J=10,4, 8,2 Hz, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 1H), 0,90 (d, J=6,5 Hz, 3H); 304,1
R72		Ej. 1 ^{1,7} ; C3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,87 (dd, J=6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J=8,5, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 2,85 (s, 6H); 282,1
R73		Ej. 6	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,29 (s, 1H) 7,88-7,90 (m, 1H), 7,84 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (d a, J=8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,20 (c, J=7,0 Hz, 4H), 0,88 (t, J=7,0 Hz, 6H); 292,0

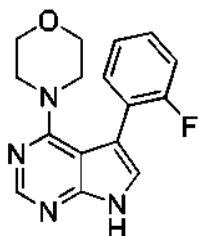
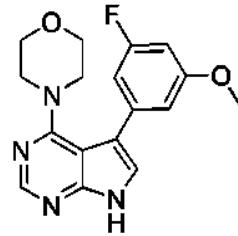
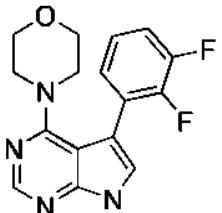
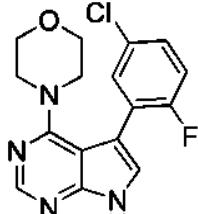
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R74	 ENT-1	Ej. 6 ^{16,17}	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,17 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,76 (d a, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 3,63 (d a, J=13,6 Hz, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,47 (ddd, J=12,0, 11,5, 2,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 2H), 2,96 (ddd, J=13, 12, 3,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=12,8, 10,8 Hz, 1H); 350,2
R75		Ej. 1 ^{1,7} ; C3	8,31 (s, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 2,76 (s, 6H); 282,1
R76	 ENT-2	Ej. 618,12	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), picos característicos: δ 8,51 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,62 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 6,06 (s a, 1H), 4,55 (d a, J=10 Hz, 1H), 3,99 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H); 372,1
R77	 ENT-1	Ej. 5 ^{15,17}	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,61 (dd, J=7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,24-3,3 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,76 (dd, J=9,5, 9,0 Hz, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,36-1,48 (m, 1H), 0,91 (d, J=6,5 Hz, 3H), 304,0
78		Ej. 1 ⁷	8,38 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,64 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 3,35-3,41 (m, 4H), 3,09-3,15 (m, 4H); 323,9

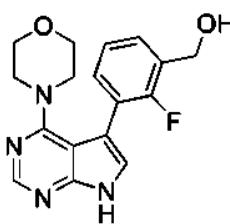
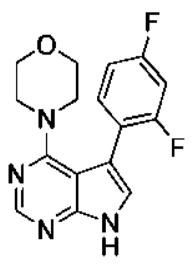
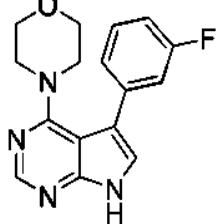
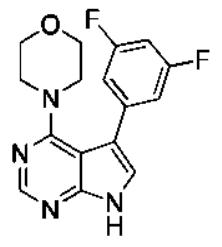
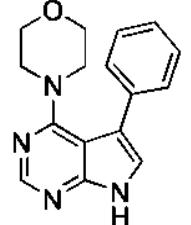
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
79		Ej. 6	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,02 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,53-7,68 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 3,57-3,77 (m, 3H), 3,39-3,54 (m, 2H), 2,92 (a dd, J=12, 12 Hz, 1H), 2,59 (dd, J=11,5, 11,0 Hz, 1H), 0,98 (d, J=6,0 Hz, 3H); 319,9
80		Ej. 1 ⁷	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,35 (s, 1H), 7,97 (dd, J=7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (dd, J=9,0, 9,0 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 4H); 324,2
R81		Ej. 4 ^{2,4}	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,36 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,84 (d a, J _{HF} =48 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 4H), 1,58-1,88 (m, 4H); 301,1
82		Procedimiento C	2,27 minutos ⁹ ; 306
83		Procedimiento C	2,39 minutos ¹⁰ ; 315

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
84		Procedimiento C	2,39 minutos ⁹ ; 299
85		Procedimiento C	2,54 minutos ⁹ ; 329
86		Procedimiento C	2,46 minutos ⁹ ; 317
87		Procedimiento C	2,47 minutos ⁹ ; 317
88		Procedimiento C	2,38 minutos ¹⁰ ; 333

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
89		Procedimiento C	2,07 minutos ⁹ ; 329
90		Procedimiento C	2,46 minutos ⁹ ; 317
91		Procedimiento C	2,46 minutos ⁹ ; 299
92		Procedimiento C	2,57 minutos ⁹ ; 317
93		Procedimiento C	2,40 minutos ⁹ ; 281

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
94		Procedimiento C	2,41 minutos ⁹ ; 329
95		Procedimiento C	2,46 minutos ⁹ ; 315
96		Procedimiento C	2,51 minutos ⁹ ; 313
97		Procedimiento C	2,42 minutos ⁹ ; 311
98		Procedimiento C	2,18 minutos ⁹ ; 329

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
99		Procedimiento C	2,44 minutos ⁹ ; 299
100		Procedimiento C	2,11 minutos ⁹ ; 311
101		Procedimiento C	2,36 minutos ⁹ ; 311
102		Procedimiento C	2,34 minutos ⁹ ; 327
103		Procedimiento C	1,44 minutos ⁹ ; 282

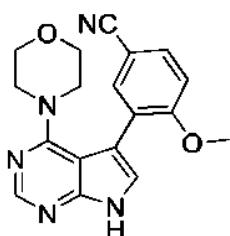
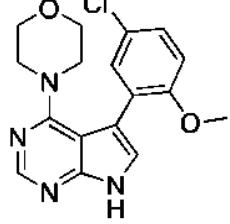
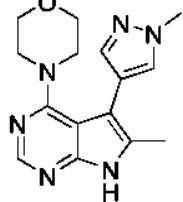
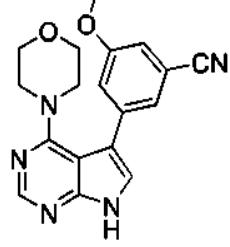
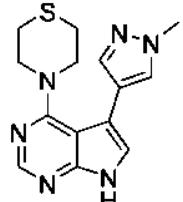
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
104		Procedimiento C	1,96 minutos ⁹ ; 332
105		Procedimiento C	2,34 minutos ⁹ ; 360
106		Procedimiento C	2,14 minutos ¹⁰ ; 329
107		Procedimiento C	2,30 minutos ⁹ ; 295
108		Ej. 3 ¹⁹	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,70 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,66 (dd, J=4,8, 4,8 Hz, 4H), 3,42 (dd, J=4,9, 4,4 Hz, 4H); 285,2

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R109		Ej. 5	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃), picos característicos: δ 10,64 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,77 (ddd, J=7,7, 1,8, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (ddd, mitad del patrón ABXY, J=7,8, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, mitad del patrón ABX, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,03 (ddd, J=13,2, 9,8, 3,0 Hz, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H); 319,8
R110		Ej. 5	picos característicos: 12,35 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,69-7,81 (m, 3H), 7,59 (dd, J=7,5, 7,5 Hz, 1H), 4,94 (d a, J=8 Hz, 1H), 3,91 (d a, J=13,5 Hz, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 2,35 (s, 3H); 388,2
111		Ej. 3	8,39 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (s a, 1H), 3,46 (dd, J=4,5, 4,5 Hz, 4H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,43 (s, 3H); 320,2
112		Ej. 5 ²⁰	picos característicos: 8,43 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,85 (d a, J=8,0 Hz, 1H), 7,75 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J=7,5, 7,5 Hz, 1H), 4,65-4,70 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,19 (dd, J=13, 10 Hz, 1H), 2,85-2,94 (m, 1H), 2,57 (s, 3H); 388,2
R113		Ej. 5	12,21 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92-7,94 (m, 1H), 7,81 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,75 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J=2,5 Hz, 1H), 4,36 (d a, J=6,0 Hz, 2H), 3,72 (d, J=12,6 Hz, 2H), 3,43 (d, J=12,6 Hz, 2H), 2,91-2,98 (m, 1H), 1,89 (d, J=8,5 Hz, 1H); 318,1
114		Ej. 3	8,41 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,49-3,56 (m, 4H), 3,10-3,17 (m, 4H); 340,1

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
115		Ej. 3	8,33 (s, 1H), 7,82 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,3-3,38 (m, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,08-3,15 (m, 4H); 336,2
116		Ej. 3	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (dd, mitad del patrón ABX, J=8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,30 (d, mitad del cuarteto AB, J=2,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 4H), 3,08-3,14 (m, 4H); 345,2
R117		Ej. 2 ²	11,89 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,43-3,49 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 4H), 2,31 (s, 3H); 299,1
118		Ej. 3	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,36 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,10-3,16 (m, 4H); 335,9
R119		Procedimiento D ²¹ ; P6	2,06 minutos ⁹ ; 301

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R120		Procedimiento D ²¹ ; P6	1,90 minutos ¹³ ; 299
121		Procedimiento D ²¹ ; P6	1,96 minutos ⁹ ; 299
122		Procedimiento D ²¹ ; P6	1,96 minutos ⁹ ; 299
R123		Procedimiento D ²¹ ; P6	2,02 minutos ⁹ ; 301
R124		Procedimiento D ²¹ ; P6	1,80 minutos ¹³ ; 315

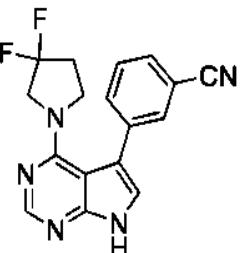
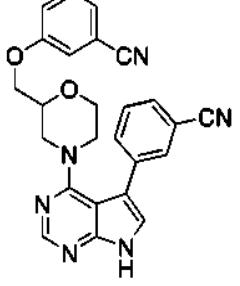
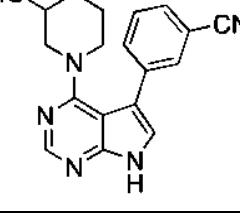
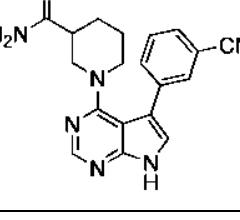
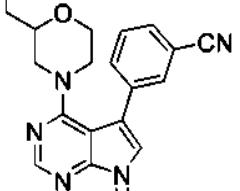
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R125		Procedimiento D ²¹ ; P6 ²²	1,89 minutos ⁹ ; 406
R126		Procedimiento D ²¹ ; P6	1,76 minutos ⁹ ; 243
R127		Procedimiento D ²¹ ; P6	1,92 minutos ⁹ ; 269
R128		Procedimiento D; C14	2,49 minutos ¹³ ; 340
R129		Procedimiento D; C14	2,05 minutos ¹³ ; 319
R130		Procedimiento D; C14 ²³	2,43 minutos ¹³ ; 438

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R131		Procedimiento D; C14	2,39 minutos ¹³ ; 389
R132		Procedimiento D; C14	2,13 minutos ¹³ ; 318
R133		Procedimiento D; C14	2,03 minutos ⁹ ; 352
R134		Procedimiento D; C14	2,36 minutos ⁹ ; 398
R135		Procedimiento D; C14²⁴	2,49 minutos ⁹ ; 414

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R136		Procedimiento D; C14	2,08 minutos ¹⁰ ; 326
R137		Procedimiento D; C14²⁵	2,43 minutos ¹⁰ ; 437
R138		Procedimiento D; C14	2,00 minutos ⁹ ; 320
R139		Procedimiento D; C14	1,93 minutos ⁹ ; 347
R140		Procedimiento D; C14	2,39 minutos ⁹ ; 334

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R141		Procedimiento D; C14²⁶	2,22 minutos ⁹ ; 384
R142		Procedimiento D; C14	2,61 minutos ⁹ ; 414
R143		Procedimiento D; C14	1,87 minutos ⁹ ; 363
R144		Procedimiento D; C14	1,86 minutos ⁹ ; 302
R145		Procedimiento D; C14²⁷	2,25 minutos ⁹ ; 402

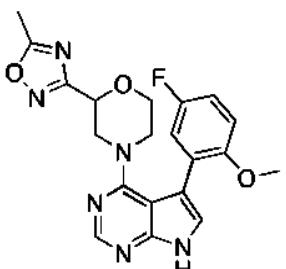
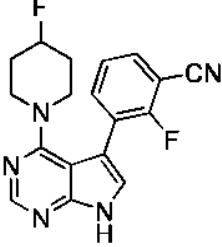
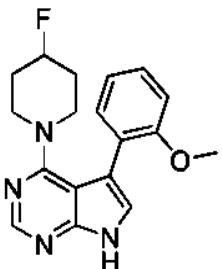
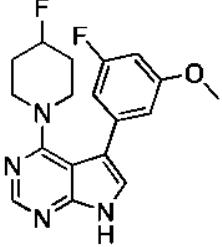
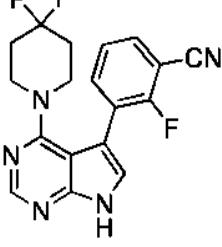
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R146		Procedimiento D; C14	2,17 minutos ⁹ ; 386
R147		Ej. 3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,32 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88 (s, 6H); 294,1
148		C20 ²⁸	2,07 minutos ⁹ ; 299
149		Ej. 3	8,59 (d a, J=1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,4-3,47 (m, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,12-3,17 (m, 4H), 2,38 (s, 3H); 296,0
150		Ej. 3	8,78 (s a, 1H), 8,54 (d a, J=2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,46-3,54 (m, 4H), 3,11-3,18 (m, 4H); 316,1

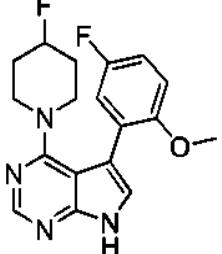
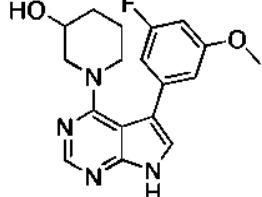
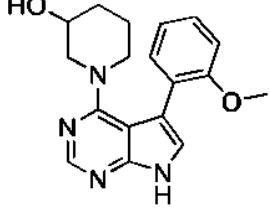
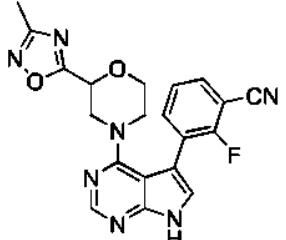
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
151		Ej. 3 ²⁹	8,48 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49-3,56 (m, 4H), 3,21-3,27 (m, 4H); 313,1
152		Ej. 3	8,30 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,4-3,48 (m, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,15-3,21 (m, 4H), 2,13 (s, 3H); 299,2
153		Ej. 5	picos característicos: 8,40 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,90 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,76 (d a, J=7 Hz, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 3,60-3,74 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3H); 320,1
R154		Ej. 1 ⁷	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD δ 7,80-7,86 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,47 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 1 Hz, 1H), 3,45-3,50 (m, 4H), 3,24-3,28 (m, 4H), 2,58 (s, 3H); 338,2
R155		Ej. 6	picos característicos: 12,21 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,82 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,73 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 4,71 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,12-1,26 (m, 2H); 320,1
R156		Procedimiento E	2,48 minutos ⁹ ; 313

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
157		Procedimiento E ²⁰	2,66 minutos ⁹ ; 411
R158		Procedimiento E	2,41 minutos ¹⁰ ; 340
R159		Procedimiento E	2,66 minutos ⁹ ; 327
R160		Procedimiento E	2,60 minutos ¹⁰ ; 345
R161		Procedimiento E	2,92 minutos ⁹ ; 358

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R162		Procedimiento E	1,88 minutos ⁹ ; 310
R163		Procedimiento E	2,47 minutos ¹⁰ ; 345
R164		Procedimiento E	2,54 minutos ⁹ ; 343
R165		Procedimiento E	2,41 minutos ⁹ ; 325
R166		Procedimiento E	2,65 minutos ¹³ ; 406

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R167		Procedimiento E	2,58 minutos ⁹ ; 368
R168		Procedimiento E	2,17 minutos ⁹ ; 299
169		Procedimiento E	1,74 minutos ⁹ ; 310
R170		Procedimiento E	2,02 minutos ¹⁰ ; 283
171		Procedimiento E ²⁰	2,43 minutos ⁹ ; 381

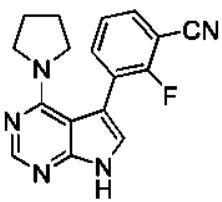
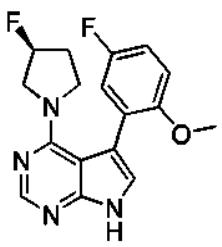
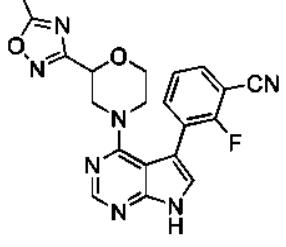
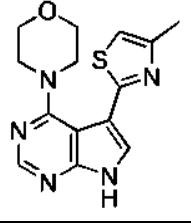
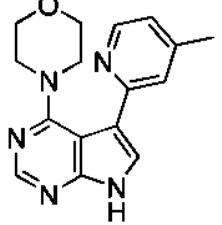
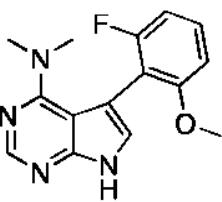
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
172		Procedimiento E	2,27 minutos ⁹ ; 325
R173		Procedimiento E	2,12 minutos ⁹ ; 269
R174		Procedimiento E	2,13 minutos ⁹ ; 326
R175		Procedimiento E	2,22 minutos ⁹ ; 313
R176		Procedimiento E	2,24 minutos ⁹ ; 295
R177		Procedimiento E	2,24 minutos ⁹ ; 287

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R178		Procedimiento E	2,04 minutos ⁹ ; 338
179		Procedimiento E	2,31 minutos ⁹ ; 343
180		Procedimiento E	2,27 minutos ⁹ ; 338
R181		Procedimiento E	2,13 minutos ¹⁰ ; 345
182		Procedimiento E	2,14 minutos ¹⁰ ; 313
R183		Procedimiento E	2,15 minutos ⁹ ; 287

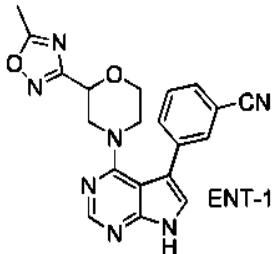
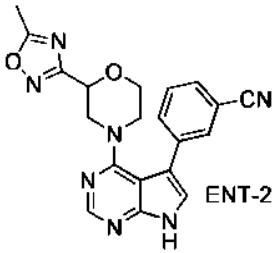
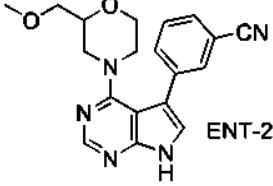
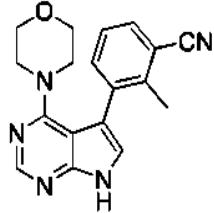
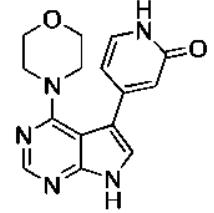
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R184		Procedimiento E	2,12 minutos ⁹ ; 308
R185		Procedimiento E	2,26 minutos ⁹ ; 331
186		Procedimiento E ²⁰	2,36 minutos ⁹ ; 406
187		Procedimiento F; P2	2,07 minutos ⁹ ; 302
188		Procedimiento F; P2	1,84 minutos ⁹ ; 296
R189		Procedimiento F; P7	2,29 minutos ⁹ ; 287

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
190		Procedimiento F; P2	2,33 minutos ⁹ ; 329
191		Procedimiento F; P2	2,35 minutos ⁹ ; 317
192		Procedimiento F; P2	2,18 minutos ⁹ ; 302
193		Procedimiento F; P2 ³⁰	2,47 minutos ⁹ ; 363
194		Procedimiento F; P2	1,94 minutos ¹³ ; 312

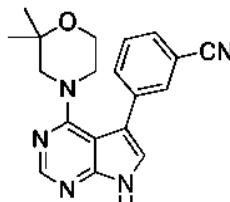
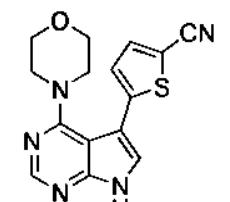
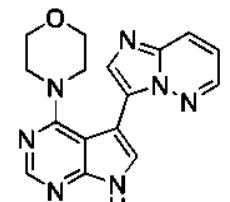
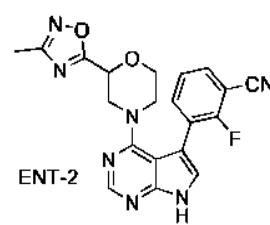
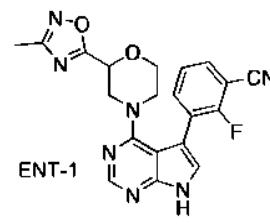
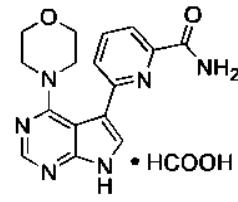
(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
195		Ej. 5 ^{20,31,17}	picos característicos: 12,37 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 7,85 (ddd, J=7,8, 1, 1 Hz, 1H), 1H), 7,75 (ddd, J=7,8, 1, 1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,67 (dd, J=9,5, 2,5 Hz, 1H), 3,85 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,18 (dd, J=13, 9 Hz, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,57 (s, 3H); 388,1
196		Ej. 5 ^{20,31,12}	picos característicos: 12,37 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (ddd, J=7,8, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J=7,8, 1,5, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,67 (dd, J=9,7, 2,6 Hz, 1H), 3,85 (d a, J=13 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,18 (dd, J=13,0, 9,5 Hz, 1H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,57 (s, 3H); 388,1
R197		Ej. 6 ^{16,12}	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,59 (dd, J=7,8, 7,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,02 (d a, J=13,3 Hz, 1H), 3,89 (d a, J=13,3 Hz, 1H), 3,80 (a dd, J=12,0, 2,3 Hz, 1H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,3 (m, 1H), 3,22 (dd, mitad del patrón ABX, J=10,2, 4,6 Hz, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,87 (dd, J=13,2, 10,7 Hz, 1H); 350,2
203		Ejemplo 3; P2	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,10 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,55 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=7,9, 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 4H), 3,21-3,26 (m, 4H), 2,49 (s, 3H); 319,9
204		Ejemplo 4; P2	8,34 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,49 (s a, 1H), 6,44 (dd, J=7,0, 1,5 Hz, 1H), 3,60-3,66 (m, 4H), 3,21-3,27 (m, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente); 297,9

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
205		Ejemplo 3 ³² ; P2 ³³	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,08 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,36 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 6,87 (dd, J=4,5, 1,0 Hz, 1H), 3,31-3,35 (m, 4H), 3,26-3,31 (m, 4H); 327,1
R206		Ejemplo 4; C14	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃), picos característicos: δ 11,32 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,72 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,34 (a dd, J=5, 5 Hz, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,74 (ddd, J=8,3, 7,8, 5,3 Hz, 1H), 3,46-3,56 (m, 3H), 3,19 (dd, J=12,4, 4,9 Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H); 331,9
R207		Ejemplo 4; C14	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃), δ 10,25 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,73 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,63 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=7,8, 7,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,71 (a dd, J=9,0, 6,2 Hz, 2H), 3,56 (a dd, J=11,3, 7,2 Hz, 2H), 3,47 (dd, J=9,0, 2,6 Hz, 2H), 3,21 (dd, J=11,4, 4,1 Hz, 2H), 2,75-2,81 (m, 2H); 331,9
R208		Ejemplo 4; C14	8,49 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,03 (d a, J=7,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,4-3,50 (m, 2H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,78 (d a, J=12,3 Hz, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,42-2,5 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,61-1,83 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 1H), 1,31-1,45 (m, 1H); 345,9
R209		Ejemplo 4; C14	8,45 (s, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,91 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,80 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8, 8 Hz, 1H), 5,06-5,09 (m, 1H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,3-3,41 (m, 1H, asumido; parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,10-3,18 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H); 353,1 [M+Na ⁺]

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
R210		Ejemplo 4; C14	8,37 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,87 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,17 (s a, 2H), 2,87-2,93 (m, 2H), 1,19 (s, 6H); 334,0
211		Ejemplo 3; P2	12,54 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,52-3,58 (m, 4H), 3,20-3,26 (m, 4H); 311,9
212		Ejemplo 3; P2	8,54 (d a, J=4,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,28 (dd, J=9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,01-3,13 (m, 8H); 321,9
R213		Ejemplo 4 ¹ ; C1 ³⁴	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,41 (s, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,65 (d, J=1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 3H), 2,88-2,97 (m, 1H), 2,34 (s, 3H); CLEM m/z 428,0 [M+Na ⁺]
R214		Ejemplo 4 ¹ ; C1 ³⁴	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,38 (s, 1H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (dd, J=7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 3H), 2,89-2,98 (m, 1H), 2,31 (s, 3H); CLEM m/z 428,0 [M+Na ⁺]
215		Ejemplo 4; P2	12,46 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,77 (s a, 1H), 3,49-3,55 (m, 4H), 3,21-3,27 (m, 4H); 347,1 [M+Na ⁺]

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
216		Ejemplo 3 ³⁵ ; P2	picos característicos: 9,16 (d a, J=7 Hz, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 4H); 322,1
217		Ejemplo 3; P2	12,31 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54-3,60 (m, 4H), 3,27-3,33 (m, 4H); 308,9
218		Ejemplo 3; P2	12,42 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (s, -0,6 H), 7,58 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=4,3 Hz, 1H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,06-3,14 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 4H), 2,30 (s, 3H); 340,9
R219		Ejemplo @109; C14	picos característicos: 12,40 (s a, 1H), 8,53 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,86 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,75 (d a, J=8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8, 8 Hz, 1H), 6,39 (d, J=1,5 Hz, 1H), 4,66-4,71 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H); 394,9 [M+Na ⁺]
220		Ejemplo 4; P2 ³⁶	1,43 minutos ³⁷ ; 310,3
221		Procedimiento F; P2	1,95 minutos ³⁸ ; 312,2

(continuación)

Ejemplo n. ^o	Estructura	Procedimiento de preparación; Materiales de partida no comerciales	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm); Espectro de masas, ion observado m/z (M+H ⁺) o tiempo de retención de HPLC; Espectro de masas m/z (M+H ⁺) (a menos que se indique otra cosa)
222		Procedimiento F; P2	1,57 minutos ³⁸ ; 321,3
223		Procedimiento F; P2	1,86 minutos ³⁸ ; 323,3
224		Ejemplo 4; P2 ³⁹	1,63 minutos ³⁷ ; 310,2
R225		Ejemplo 4; C14 ⁴⁰	picos característicos: 12,38 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,6, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (ddd, J=7,7, 1,7, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J=7,6, 1,5, 1,4 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,69 (dd, J=8,0, 7,5 Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 2H), 2,63-2,77 (m, 4H); 344,9

1. En este caso, se usó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en la reacción de Suzuki.
2. Se usó éster de boronato de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en la reacción de Suzuki.
- 5 3. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: B al 5 % durante 1,0 minuto, después B del 5 % al 100 % durante 5,75 minutos; Caudal: 0,5 ml/minuto.
4. Se usó diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) en la reacción de Suzuki.
- 10 5. Se usó solución de hidróxido de sodio 1 N en la reacción de Suzuki; esto sirvió para retirar el grupo protector (4-metilfenil)sulfonilo.
6. En este caso, se realizó purificación por HPLC preparativa usando una columna de 10 μm Sunfire C-18; Eluyente: acetonitrilo/(ácido fórmico al 0,1 % en agua) 1:1.
7. Se usó un ácido borónico en lugar de un éster borónico.
8. La desprotección final se llevó a cabo usando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano.
- 15 9. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 μm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,0375% en agua; Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,01875% en acetonitrilo; Gradiente: B del 1 % al 5 % durante 0,60 minutos; después B del 5 % al 100 % durante 3,40 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.

10. Condiciones para HPLC analítica como en la nota al pie 9, salvo que el gradiente empleado era B del 10 % al 100 % durante 4,00 minutos.
11. El producto racémico se separó en sus enantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiral Technologies Chiraldak® AD, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/metanol 68:32.
- 5 12. Este ejemplo era el enantiómero de la segunda elución procedente de la separación cromatográfica de fluido supercrítico.
13. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,05 % en agua; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 5% al 100% durante 3,40 minutos; Caudal: 0,8 ml/minuto.
- 10 14. Se usó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropalaadio (II) en la reacción de Suzuki.
- 15 15. El producto racémico se separó en sus enantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiral Technologies Chiraldak® AD, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/(metanol que contiene dietilamina al 0,05 %) 60:40.
16. El producto racémico se separó en sus enantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiral Technologies Chiraldak® AD, 20 µm; Eluyente: dióxido de carbono/(etanol que contiene dietilamina al 0,05 %) 60:40.
17. Este ejemplo era el enantiómero de la primera elución procedente de la separación cromatográfica de fluido supercrítico.
- 20 18. El producto racémico se separó en sus enantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiral Technologies Chiraldak® AS, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/(2-propanol que contiene dietilamina al 0,05 %) 60:40.
19. Se usó 3-yodo-1-metil-1*H*-pirazol en la reacción de Suzuki.
- 25 20. La 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolina necesaria puede prepararse a partir de 4-bencilmorfolina-2-carbonitrilo usando la química descrita por D. Sakai y K. Watanabe, Solicitud Internacional PCT 2009, WO 2009035159 A1 20090319.
21. En este caso, la reacción de desplazamiento se realizó a 110 °C.
22. La 2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]metil)morfolina necesaria puede prepararse por una reacción de Mitsunobu entre *terc*-butil 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato y 6-metilpiridin-3-ol, seguido de eliminación ácida del grupo protector.
- 30 23. Puede prepararse 2-[[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)morfolina de la siguiente manera: la reacción de (4-bencilmorfolin-2-il)acetonitrilo con clorhidrato de hidroxilamina y base proporciona 2-(4-bencilmorfolin-2-il)-*N*'-hidroxietanimidamida. El acoplamiento de este compuesto con ácido difluoroacético puede realizarse usando una variedad de reactivos de acoplamiento, tales como 1,3-diclohexilcarbodiimida. La ciclación posterior usando condiciones termales o fluoruro de tetrabutilamonio (véase A. R. Gangloff y col., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1441-1443), seguida de desbencilación, proporciona la amina necesaria.
- 35 24. La reacción de 4-bencilmorfolina-2-carbonitrilo con clorhidrato de hidroxilamina e hidróxido sódico proporciona 4-bencil-*N*'-hidroximorfolina-2-carboximidamida, la cual se condensa con ácido ciclopropanocarboxílico usando 1,3-diclohexilcarbodiimida. La ciclación usando fluoruro de tetrabutilamonio (véase A. R. Gangloff y col., Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1441-1443), seguida de desbencilación, proporciona 2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolina.
- 40 25. El 3-(morfolin-2-ilmetoxi)benzonitrilo necesario puede prepararse de manera análoga a la descrita en la nota al pie 22.
26. Puede prepararse 2-(pirimidin-4-il)morfolina a partir de 1-(4-bencilmorfolin-2-il)etanona por conversión a la enamina y reacción con 1,3,5-triazina (véase D. L. Boger y col., J. Org. Chem. 1982, 47, 2673-2675), seguido de desbencilación.
- 45 27. Puede prepararse 2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)morfolina por la química descrita en la nota al pie 23, utilizando ácido acético en lugar de ácido difluoroacético.
28. El compuesto C20 se *N*-alquiló con yoduro de etilo y *terc*-butóxido de potasio a 30 °C en tetrahidrofurano. La desprotección se realizó usando el procedimiento descrito en la etapa 2 del procedimiento C.
- 50 29. Se usó 2-cloro-6-metoxipirazina en la reacción de Suzuki.
30. Se puede preparar 2-cloro-1-fluoro-3-yodo-4-metoxibenceno por yodación de 2-cloro-1-fluoro-4-metoxibenceno de acuerdo con el procedimiento de R. Sanz y col., J. Org. Chem. 2007, 72, 5113-5118.
31. El producto racémico se separó en sus enantiómeros usando cromatografía de fluidos supercríticos. Columna: Chiral Technologies Chiraldak® AS, 5 µm; Eluyente: dióxido de carbono/(metanol que contiene hidróxido de amonio al 0,05 %) 63:37.
- 55 32. En este caso, se usaron fosfato de potasio y 1,2-dimetoxietano en lugar de carbonato sódico y 1,4-dioxano.
33. Puede prepararse 5-bromoimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol por bromación de imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol usando *N*-bromosuccinimida.
34. Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos. El Ejemplo 213 era el enantiómero de la segunda elución y el Ejemplo 214 era el isómero de la primera elución, usando a columna Chircel OJ-3 de Chiral Technologies, y un gradiente de metanol a del 5 % al 40 % en dióxido de carbono que contenía dietilamina al 0,05 %.
- 60 35. En este caso, la reacción de Suzuki se realizó usando bis[di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]dcloropalaadio (II) y fluoruro de cesio en una mezcla de 1,4-dioxano y agua a 100 °C durante 18 horas.
- 65 36. El tratamiento de 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol con diisopropilamida de litio y *N,N* dimetilformamida

proporcionaron 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído, que se convirtió en el 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo necesario por reacción con hidróxido de amonio y yodo, de acuerdo con el procedimiento de J.-J. Shie y J.-M. Fang, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3141-3144.

5 37. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5,0 % al 95 %, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.

10 38. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5,0 % al 95 %, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto).

10 39. Se convirtió 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído en 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo usando el procedimiento de J.-J. Shie y J.-M. Fang; véase la nota al pie 36.

40. El tratamiento de (4-bencilmorfolin-2-il)acetonitrilo con nitrato amónico de cerio(IV) proporcionó el morfolin-2-ilacetonitrilo necesario.

Ensayos biológicos

15 Ensayo de LRRK2

La actividad de la cinasa LRRK2 se midió usando la tecnología Lantha Screen de Invitrogen. Se incubó LRRK2 truncada marcada con GST de Invitrogen (Cat. n.º PV4874) con un sustrato peptídico marcado con fluoresceína basado en ezrin/radixina/moesina (ERM), también conocido como LRRKtide (Invitrogen cat. n.º PR8976A), en presencia de una respuesta a la dosis del compuesto. Después de que se completara, el ensayo se detuvo y se detectó con un anticuerpo anti-fosfo-ERM marcado con terbio (Invitrogen, cat. n.º PR8975A). El ensayo se llevó a cabo bajo el siguiente protocolo: 3 µl de una solución de trabajo de sustrato (LRRKtide 233 nM, ATP 117 µM) preparada en tampón de ensayo (HEEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, con DTT 2 mM y Brij35 al 0,01 % añadido fresco) a una placa Greiner de 384 pocillos de bajo volumen. La respuesta a la dosis del compuesto se preparó diluyendo el compuesto a una concentración superior de 3,16 mM en DMSO al 100 % y se diluyó en serie de forma semilogarítmica en DMSO 11 veces. Se mezclaron alícuotas (3,5 µl) de la respuesta de dosis de DMSO al 100 % con 46,5 µl de agua, luego se añadió 1 µl de esta mezcla a la mezcla de sustrato de 3 µl en la placa de 384 pocillos. La reacción de cinasa se inició con 3 µl de una solución de trabajo de la enzima LRRK2 a una concentración de 4 µg/ml. Las concentraciones finales de reacción fueron LRRKtide 100 nM, ATP 50 µM, enzima LRRK2 1,7 µg/ml y una respuesta compuesto-dosis con una dosis superior de 32 µM. Se dejó que la reacción progresara a temperatura ambiente durante dos horas y luego se detuvo con la adición de 7 µl de tampón de detección (Tris 20 mM pH 7,6, NP-40 al 0,01 %, NaN₃ al 0,02 %, EDTA 6 mM con anti-fosfo-ERM marcado con terbio 2 nM). Después de una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, se leyó la placa en un Envision con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una emisión de lectura tanto a 520 nm como a 495 nm. La relación de la emisión de 520 nm y 495 nm se utilizó para analizar los datos.

35 35 La inhibición de G2019S LRRK2 mutante (Invitrogen cat n.º PV4881) se midió en el mismo procedimiento. Todas las concentraciones finales de sustrato ATP y enzima fueron las mismas. Sin embargo, dado que la enzima mutante es más activa, el tiempo de reacción se redujo a 90 minutos para asegurar que la inhibición se midió en estado estable antes de que pudiera producirse cualquier agotamiento del sustrato.

40 La Tabla 2, a continuación, proporciona los datos de IC₅₀ de LRRK2 para los compuestos de la invención y los Ejemplos de referencia, según sea apropiado.

Tabla 2

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	IC ₅₀ (nM) de LRRK2 TS*	IC ₅₀ (nM) de LRRK2 G2019S*
1	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	13 ^a	36 ^a
2	3-[6-metil-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	12	43
3	6-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo	9	26
4	3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	3 ^a	11 ^a
5	3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	5	15
6	3-{4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	7	37

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
7	(3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}fenil)metanol	18 ^a	18 ^a
8	4-(morfolin-4-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	25	33
9	3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	42	513
10	{3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}fenil}metanol	34	23
11	3-[4-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	90	325
12	3-[4-(piperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	6	28
13	1-(5-fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidina-3-carboxamida	41	39
14	3-{4-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	17 ^b	95 ^b
15	4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]-5-fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	91	92
16	3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	16 ^a	45 ^a
17	4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	14	12
18	5-fenil-4-(pimolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	71	47
19	[1-(5-fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)piperidin-4-il]metanol	38	29
20	1-{5-[3-(hidroximetil)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il}piperidina-3-carbonitrilo	56	31
21	1-[5-(3-cianofenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidina-3-carbonitrilo	57	183
22	4-(3,5- <i>cis</i> -dimetilpiperidin-1-il)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	16	16
23	4-metoxy-3-[4-(3-metilpiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	25	46
24	3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-4-metoxibenzonitrilo	24	30
25	5-(5-cloro-2-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	22	19
26	3-{4-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, sal de trifluoroacetato	42	230
27	3-{4-[3-(metoximetil)piperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	95	219

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
28	3-[4-(9-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undec-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	40	201
29	3-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	79	154
30	3-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	17	121
31	N ³ -[5-(3-cianofenil)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-N,N-dimetil-beta-alaninamida	54	248
32	3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	67	333
33	3-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	17	96
33A	3-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	17	56 ^b
34	3-{4-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)piperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	69	136
35	3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	30	155
36	3-{4-[2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	43	238
37	3-{4-[3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)piperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	84	200
38	3-{4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, sal de formiato	53	331
39	3-{4-[(1-metilpiperidin-3-il)amino]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, sal de formiato	78	243
40	3-[4-(3-oxo-2,7-diazaespiro[4.5]dec-7-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	35	119
41	3-[4-(3-metilpiperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo, ENT-2	70	172
42	3-(4-{[2-(morfolin-4-il)etil]amino}-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)benzonitrilo, sal de formiato	89	487
43	3-[4-(2-oxa-7-azaespiro[4.5]dec-7-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	34	244
44	N-{1-[5-(3-cianofenil)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-4-il}acetamida	50	190
45	5-(1 <i>H</i> -indazol-5-il)-4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	67	66 ^b
46	3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}bencenosulfonamida	24	33 ^b
47	5-(2-fluorofenil)-4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	97	122 ^b

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
48	5-(1 <i>H</i> -indazol-4-il)-4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	10 ^a	14
49	5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de trifluoroacetato	64	65 ^b
50	5-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	33	33 ^b
51	4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-5-(piridin-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	56	95 ^b
52	4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-5-(5-metilpiridin-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	15	19 ^b
53	4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	74	69 ^b
54	6-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	68	59 ^b
55	4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-5-(1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-6-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	53	50 ^b
56	4-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}fenol	26	28 ^b
57	4-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzamida	13	9 ^b
58	3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}fenol	9	12 ^b
59	5-(2-cloro-5-metilpiridin-3-il)-4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	30	30 ^b
60	3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzamida	86	58
61	3-[4-(3-fluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	12	80
62	3-[4-(4-metilpiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo, sal de clorhidrato	91	273
63	Ácido 3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzoico	55	39
64	3-[4-(metilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	45	97
65	3-[4-(3,5- <i>cis</i> -dimetilpiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-4-metoxibenzonitrilo	85	176
66	4-metoxi-3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	21	51
67	2-fluoro-3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	11	35
68	<i>N,N</i> -dimetil-5-fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	63	39

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
69	3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-2-fluorobenzonitrilo	6	17
70	3-[4-(pirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	8	64
71	3-[4-(3-metilpirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo, ENT-2	21	102
72	3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-4-fluorobenzonitrilo	37	190
73	3-[4-(dietilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	13	119
74	3-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-1	12	100
75	3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-5-fluorobenzonitrilo	53	396
76	3-{4-[2-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-2, sal de formiato,	23	208
77	3-[4-(3-metilpimolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo, ENT-1	39	158
78	2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	2	7
79	3-{4-[(2 <i>R</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	18	69
80	4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	49	393
81	4-(4-fluoropiperidin-1-il)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	36	50
82	2-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	95	148
83	5-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	8	13
84	5-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	22	30
85	5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	9	20
86	5-(2,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	76	145
87	5-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	12	24
88	5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	9	12
89	{2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]fenil}metanol	32	75
90	5-(2,4-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	41	62

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
91	5-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	9	21
92	5-(3,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	92	238
93	4-(morfolin-4-il)-5-fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	9	14
94	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	7	10
95	5-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	21	33
96	5-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	91	223
97	5-(3-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	28	46
98	{2-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]fenil}metanol	70	135
99	5-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	95	154
100	{3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]fenil}metanol	12	19
101	5-(2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	14	23
102	5-[3-(metilsulfanil)fenil]-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	52	78
103	4-(morfolin-4-il)-5-(piridin-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	35	159
104	4-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]isoquinolina, sal de formiato	27	51
105	5-(5-bromopiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	6	14
106	5-(2-cloro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	22	44
107	5-(3-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	13	20
108	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	53	90
109	3-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	52	109
110	3-{4-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	20	176
111	3-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	14 ^b	64 ^b

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
112	3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	10	41
113	3-[4-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]hept-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	58 ^b	523 ^b
114	3-cloro-5-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	77 ^b	406 ^b
115	4-metoxi-3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	48	121
116	5-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	85	67
117	6-metil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	47	89
118	3-metoxi-5-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	77	177
119	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(tiomorfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	71	51
120	1-[5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-ol	44	34
121	4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	57	59
122	4-[(2 <i>R</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	67	31
123	4-(3-fluoropiperidin-1-il)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	31	27
124	{4-[5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]morfolin-2-il}metanol	77	80
125	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(2-{[(6-metilpiridin-3-il)oxi]metil}morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	54	87
126	<i>N,N</i> -dimetil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	55	35
127	<i>N</i> -ciclopropil- <i>N</i> -metil-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	37	37
128	3-[4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	79	169
129	3-[4-(3-aminopiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	14	21
130	3-[4-(2-{[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	44	134
131	3-{4-[2-(1,3-tiazol-2-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	45	181

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
132	3-[4-(4-oxopiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	66	223
133	3-{4-[4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidi-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	42	106
134	3-{4-[2-(3-hidroxifenil)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	91	281
135	3-{4-[2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	19	47
136	3-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	74	194
137	3-(4-{2-[(3-cianofenoxy)metil]morfolin-4-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	30	51
138	3-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	10	27
139	1-[5-(3-cianofenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidina-3-carboxamida	49	136
140	3-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	61	95
141	3-{4-[2-(pirimidin-4-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	79	193
142	3-{4-[2-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	30	84
143	3-(4-{2-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	45	110
144	3-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-ilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	69	36
145	3-(4-{2-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]morfolin-4-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	55	155
146	3-{4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	96	217
147	3-[4-(dimetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-5-metoxibenzonitrilo	37	93
148	5-(1-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	77 ^b	92 ^b
149	5-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	18	30
150	5-(5-cloropiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	28	36
151	5-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	32	37
152	5-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	60	91

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
153	3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	44	165
154	2-fluoro-3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	30	365
155	3-{4-[(3 <i>R</i>)-3-hidroxipiperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	8 ^b	37 ^b
156	1-[5-(3-fluorofenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-ol	57	86
157	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	44	46
158	2-fluoro-3-[4-(4-fluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	18	86
159	4-(4-fluoropiperidin-1-il)-5-(2-metoxifenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	67	74
160	5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	84	96
161	3-[4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]-2-fluorobenzonitrilo	N.D.C	N.D.
162	1-[5-(5-metilpiridin-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-ol, sal de formiato	36	67
163	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	25	29
164	1-[5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-ol	29	38
165	1-[5-(2-metoxifenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-ol	58	62
166	2-fluoro-3-{4-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	38	272
167	2-fluoro-3-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	61	372
168	4-(azetidin-1-il)-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	85	75
169	4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(5-metilpiridin-3-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	99	280
170	5-(3-fluorofenil)-4-(pirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	N.D.	N.D.
171	5-(3-fluorofenil)-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	N.D.	N.D.
172	5-(2-metoxifenil)-4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	N.D.	N.D.
173	5-(2-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	43	29

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
174	2-fluoro-3-{4-[(3 <i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	N.D.	N.D.
175	4-[(3 <i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il]-5-(2-metoxifenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	41	54
176	5-(2-metoxifenil)-4-(pirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	54	68
177	5-(3-fluoro-5-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	41	49
178	2-fluoro-3-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	9	42
179	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	19	30
180	2-fluoro-3-{4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	10	62
181	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(3-fluoropiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	22	24
182	5-(3-fluorofenil)-4-[(2 <i>S</i>)-2-metilmorfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	38	82
183	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	13	11
184	2-fluoro-3-[4-(pirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	15	82
185	5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[(3 <i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	15	23
186	2-fluoro-3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	17	90
187	5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	N.D.	N.D.
188	5-(4-metilpiridin-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	43	90
189	5-(2-fluoro-6-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	40	27
190	5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	25	34
191	5-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	N.D.	N.D.
192	5-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	23	73
193	5-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	47	51
194	5-(4-metoxipirimidin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina, sal de formiato	N.D.	N.D.

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI50 (nM) de LRRK2 TS*	CI50 (nM) de LRRK2 G2019S*
195	3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-1	8	73
196	3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-2	N.D.	N.D.
197	3-{4-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-2	214	245
198	3-[6-(difluorometil)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	127	1080
199	5-(5,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	97,8 ^b	351 ^b
200	5-(3,4-dihidro-2 <i>H</i> -piran-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	76,7 ^b	167 ^b
201	4-(morfolin-4-il)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	129 ^b	475 ^b
202	3-{4-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	64,7	350
203	2-metil-3-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	13,2	90,1
204	4-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	11,7	32,7
205	5-(imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	15,8	60,5
206	re/-3-{4-[(3aS,6aS)-hexahidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>c</i>]pirrolo-5-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	139	591
207	re/-3-{4-[(3aR,6aS)-tetrahidro-1 <i>H</i> -furo[3,4- <i>c</i>]pirrolo-5(3 <i>H</i>)-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	223 ^b	687 ^b
208	re/-3-{4-[(4aR,7aS)-hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4a <i>H</i>)-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo	27,2	186
209	4-[5-(3-cianofenil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]morfolina-2-carbonitrilo	42,2	336
210	3-[4-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]benzonitrilo	35,2	304
211	5-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]tiofeno-2-carbonitrilo	21,9	118
212	5-(imidazo[1,2- <i>b</i>]piridazin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	6,26	12,3
213	2-fluoro-3-{4-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-2	7,71	95,7
214	2-fluoro-3-{4-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)morfolin-4-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}benzonitrilo, ENT-1	N.D.	N.D.
215	6-[4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida, sal de formiato	30,6	79,3

(continuación)

Ejemplo/Referencia Número de ejemplo	Nombre IUPAC	CI ₅₀ (nM) de LRRK2 TS*	CI ₅₀ (nM) de LRRK2 G2019S*
216	4-(morfolin-4-il)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	35,6	119
217	1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-pirrolo-2-carbonitrilo	6,37	13
218	5-(6-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, sal de formiato	37,4 ^b	135 ^b
219	3-{4-[2-(1,2-oxazol-5-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo	37	234
220	1-metil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-imidazol-2-carbonitrilo, sal de trifluoroacetato	7,47	14,7
221	4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]tiofeno-2-carbonitrilo	N.D.	N.D.
222	4-(morfolin-4-il)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	N.D.	N.D.
223	1,5-dimetil-4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-pirrolo-2-carbonitrilo	N.D.	N.D.
224	1-metil-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carbonitrilo, sal de trifluoroacetato	N.D.	N.D.
225	3-{4-[2-(cianometil)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo	N.D.	N.D.

* Media geométrica de 2 a 5 determinaciones a menos que se indique otra cosa.
a. El valor CI₅₀ representa la media geométrica de ≥ 6 determinaciones.
b. Valor CI₅₀ derivado de una única determinación.
c. N.D. - no determinado

Ciertos compuestos de la presente invención se evaluaron para determinar la selectividad de la cinasa usando una sonda de cinasa dirigida a ActiveX comercialmente disponible en la que el tejido empleado eran células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC). Los compuestos de ensayo se proporcionaron a ActivX Biosciences, Inc., 11025 North Torrey Pines Road, Suite 120; LaJolla, CA, USA 92037. Los compuestos se realizaron en el ensayo de cinasa patentado por ActiveX y se obtuvieron los resultados a concentraciones de ensayo de 1 μM (columnas 2, 4 y 6) y 0,1 μM (columnas 3, 5 y 7). Los resultados como porcentaje de inhibición obtenidos para los compuestos de los Ejemplos 1, 4 y 217 se proporcionan en la Tabla 3.

TABLA 3

	Ejemplo 1		Ejemplo 4		Ejemplo 217	
Cinasa	1 μM	0,1 μM	1 μM	0,1 μM	1 μM	0,1 μM
ABL,ARG	22,5	25,8	-0,9	-29,4	-1,6	4,6
ACK	-8	5,2	7,7	0,8	-19,5	-9,8
AKT1	18,8	11,3	-6,3	-8,8	-3,6	5,5
AKT2,AKT3	10,7	1,6	6,8	-2,6	-3,8	-9,7
AMPKa1	27	1,5	16,4	-2,1	48,8	27,2
AMPKa1,AMPKa2	49,7	10,8	32,5	-4,5	16,5	5,7
BRAF	-51,5	-6,5	-1,2	1,2	-10,4	-8,4

ES 2 637 245 T3

(continuación)

	Ejemplo 1		Ejemplo 4		Ejemplo 217	
	1 µM	0,1 µM	1 µM	0,1 µM	1 µM	0,1 µM
Cinasa						
BTK	3,7	8,7	9,5	-2,2	8,5	24,3
CaMK1a	6,3	2	1,9	-9,2	-7,1	-5,4
CaMK1d	3,2	8,4	0,9	-12,1	3,1	11,7
CaMK2d	-38,1	-45,3	10,8	-0,4	16,1	9,8
CaMK2g	-15,5	-16,9	2,9	-13,6	18,7	4,3
CDC2	14,7	-4	12,9	-6,7	24,4	28,7
CDK11,CDK8	2,4	4,4	36	5	-5,2	-5,6
CDK2,	9,5	-12,1	9,2	11	16,5	3,6
CDK5	-35,1	-6,5	0,1	-12,2	7,9	0,5
CHK2	17,7	0,9	2,2	-6,8	6,4	8,6
DGKA	-16,6	-21	-8,7	-15,9	4,7	-2,8
ADNPK	-30	-4,4	14,7	-19,3	31,5	31,0
eEF2K	-6,5	-9,6	2,8	-27,1	2,2	-12,1
EphA1	19,6	-9,5	-2,5	-17	-16,1	11,1
Erk5	-41,9	-32,8	-6,3	-5	-5,4	-2,6
FAK	20	18	11,1	-8,9	17,4	8,1
FER	-17,9	-7,3	1,6	-26,4	16,3	5,2
FES	-0,9	4,3	6,9	-9,2	6,2	8,4
FGR	4,6	12,9	1,7	-10,8	-0,5	-1,2
FRAP	-1,2	-3,2	9,8	-20,7	0,9	0,7
FYN	-10,1	6,7	-9,1	-1,9	-6,8	-2,1
FYN,SRC,YES	-56,3	-24,1	-8,8	-22,8	-1,4	18,4
GCK	-6,7	4,4	31,2	3,6	27,2	-5,2
GCN2	-25,1	0,1	0,6	-13,6	-3,1	-7,7
GPRK6	23,7	8,9	10,9	-3,9	3,6	-0,8
GSK3A	-11,4	-0,2	7,2	-0,9	8,9	0,6
GSK3B	-5,2	2,4	6,7	-3,7	12,4	-4,3
HPK1	-14,9	-9,7	5,7	-1,5	1,7	-13,7
IKK ϵ	-40,5	-20	-6,6	-12,1	-3,7	-2,5
IKK β	10,8	16,1	-15,8	-15,5	6,5	7,1
IKK ϵ	17,7	2,6	7,4	-7	20,4	-3,0
IKK ϵ ,TBK1	23,7	1,5	18,8	-6,7	13,3	2,3
ILK	-56,6	-34	-31,6	-8,9	-3,8	-6,3

ES 2 637 245 T3

(continuación)

	Ejemplo 1		Ejemplo 4		Ejemplo 217	
	1 µM	0,1 µM	1 µM	0,1 µM	1 µM	0,1 µM
Cinasa						
IRAK1	-9,1	-13,8	2,1	-2,9	7,5	-1,7
IRAK3	68,7	30,1	33,7	29,8	72,4	16,0
IRAK4	34,7	17,7	10,7	-12,8	34,5	14,7
IRE1	-8	-1,3	1,8	-16	-19,5	3,2
JAK1	54,2	15	5	-9,3	11,4	-3,0
dominio 2 JAK1	-13,7	-8,1	18,9	-6,2	10,1	7,4
dominio 2 JAK2	16,7	13,8	16,4	0,7	-6,4	4,8
dominio 2 JAK3	-5,2	2,7	6,8	6,9	4,9	-7,8
JNK1,JNK2,JNK3	7,7	7,1	5,4	-5,3	-6,4	-18,2
KHS1	24,6	17,8	12,9	-25,9	7,6	10,7
KSR1,KSR2	-14	1,5	11,7	-8,7	-6,8	-6,2
LATS1	-16,2	4,2	5,4	-4,8	1,9	-3,9
LATS2	11	21,2	16,2	-7,2	-23,7	5,8
LKB1	-14	-1,1	16,5	3,5	2,4	-5,3
LOK	22,6	5,7	53,6	11,9	56,1	-6,4
LRRK2	88,1	69	94,1	79,9		88,4
LYN	7,8	3,8	0,8	-5,4	-19,2	8,3
MAP2K1	17	3,5	14	-17,2	-1,5	17,2
MAP2K1,MAP2K2	-2,2	1	6,4	-7,1	-2,6	10,9
MAP2K3	-9	14,4	6,2	-12,5	3,3	2,5
MAP2K4	9,6	10,1	19,2	-20,5	1,6	2,3
MAP2K6	19	17,5	13,5	-15,1	-0,1	11,3
MAP3K1	11,9	-9,4	44,5	6,4	14,8	-17,3
MAP3K3	7,2	-9,2	7,4	-0,5	-6,7	-3,4
MAP3K4	6,9	-14	29,8	9,7	-27,4	-35,5
MAP3K5	2,1	6,2	21,3	3,3	44,5	7,0
MARK2	41,6	10,1	27,3	-4,7	13,1	-5,0
MARK3	29,1	1	23,7	-2,6	18,4	16,2
MAST3	-6,7	9	0,8	2,6	0,4	-11,7
MLK3	4,5	1,4	19,9	-14,1	-9,6	-13,5
MLKL	8,4	1,6	14,5	-10,1	-3,3	2,5
dominio 1 MSK1	-30,4	-7	-3,8	1	-2,2	-12,1
MST1	50,8	13,2	82,2	41,9	73,5	25,6

ES 2 637 245 T3

(continuación)

	Ejemplo 1		Ejemplo 4		Ejemplo 217	
	1 µM	0,1 µM	1 µM	0,1 µM	1 µM	0,1 µM
Cinasa						
MST1,MST2	24,8	-14,5	70,8	34,4	72,6	21,9
MST2	49,4	10,1	82,6	47,3	83,2	34,9
MST3	28,4	10,9	46,2	0,1	10,9	6,7
MST4,YSK1	15,1	-11,4	60,7	11,9	9,9	5,3
NDR1	-7,8	-19,6	1,7	-4,4	-17,7	16,3
NDR2	31,2	22,8	22,1	-18,7	-6,0	28,9
NEK1	-10,1	7	-1,9	-8,9	-5,1	4,8
NEK6,NEK7	-17	-1,7	-4,9	-5,3	6,4	-2,9
NEK7	-18,8	-0,6	7,3	2,2	-2,3	-9,0
NEK9	12,6	-0,9	1	-7,1	1,5	-11,0
NuaK2	8,9	3,6	18,1	-11,9	24,9	1,3
OSR1	-4	-7,8	-55,4	-23,1	-12,3	5,2
p38a	-19,8	-23,5	-1,7	-14,6	-4,6	-1,1
p38d,p38g	-24	-37,3	-5,7	-17,5	1,5	-0,4
p70S6K	18,9	23	11,1	-9	-9,6	3,5
p70S6K,p70S6Kb	-3,5	9,4	-9,6	-10,5	5,4	5,5
p70S6Kb	10,1	15	18,5	11,4	-16,7	-2,2
PAN3	0,8	0,6	15,1	-0,2	-7,5	5,6
PCTAIRE2,PCTAIRE3	-2,5	7,5	24,7	-5,4	15,1	-2,6
PI4KB	16,1	34	4,9	-7,4	-0,5	9,9
PIK3C3	4,8	23,3	13,6	-2,4	10,2	19,9
PIK3CB	-29,8	-2,6	-2,5	0,5	-29,7	-5,3
PIK3CD	-65,4	-101,6	-12,4	-14	10,0	-0,4
PIK3CG	-62,9	-18,6	-5,6	-20,4	-22,0	-3,4
PIP4K2A	6,8	12,1	1,9	-12,1	8,2	7,8
PIP4K2C	-1,4	1,4	58,4	3,1	-11,9	6,2
PIP4K2C	0,9	-48	54,3	9,3	4,0	-4,7
PIP5K3	15	1,9	21,6	-11,2	2,5	16,0
PITSLRE	-3,2	-13	10,7	-12,4	6,6	-6,7
PKD2	20,1	2,7	9,4	0,7	4,5	5,8
PKR	-17,3	-4,3	7,2	-3,3	1,8	-7,7
PRPK	-13,8	-3,4	-3,7	3	12,5	2,6
PYK2	19,5	5,9	2,5	-3,9	8,4	-1,0

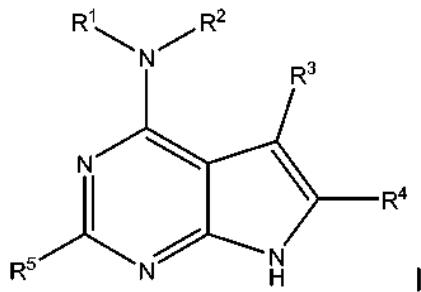
ES 2 637 245 T3

(continuación)

	Ejemplo 1		Ejemplo 4		Ejemplo 217	
	1 μM	0,1 μM	1 μM	0,1 μM	1 μM	0,1 μM
Cinasa						
RIPK3	-4,2	5,6	8	-3,2	-9,1	-7,3
dominio 1 RSK1	59,8	16,3	32,9	-26,8	45,6	27,6
dominio 2 RSK1	18,1	-12,7	55,8	2,7	5,0	-3,4
dominio 1 RSK1,RSK2,RSK3	18,7	3	13,4	-0,4	48,5	5,0
dominio 1 RSK2	5,6	-6,8	-11,2	-6	61,6	13,2
dominio 2 RSK2	9,1	0,6	21,4	-10	2,8	-4,1
dominio 1 RSKL1	-0,2	5,5	-1,8	1,1	-30,6	-15,9
SGK3	9,9	2,5	-0,8	-5,5	16,9	8,5
SLK	50,6	22,9	60,7	10,5	39,1	22,5
SMG1	-19,2	-1,3	13	-2,5	-6,1	1,5
smMLCK	-1,9	-11,5	16,2	-21,6	3,5	1,7
SRC	9,7	1,5	-2,2	-18,3	1,1	-1,0
STLK5	-46,5	-1,5	1,2	-15,4	-11,5	-6,9
SYK	-6,1	-8,9	7,2	-8,3	-5,1	-2,0
TAO1,TAO3	-14,9	-24	5,9	-6,5	-16,5	-9,7
TAO2	-24,2	-6,3	-2,5	-12,7	-18,4	-20,2
TBK1	13,4	0,1	16,4	7,3	0,1	1,9
TLK1	2,7	7,8	-3,7	-4,6	16,7	7,6
TLK2	-21,1	-5,8	-9,4	-8,4	16,0	11,1
ULK3	8	-1,9	5,2	3,1	17,4	-8,6
Wnk1,Wnk2,Wnk3	-24	-18,8	-6	1,7	-21,1	-6,3
Wnk1,Wnk2,Wnk4	-13,5	-15	-1,3	-1,9	-5,4	2,2
ZAK	23,1	15	-42,2	-20,5	-1,2	-2,9
ZAP70	3,1	-23,2	6,8	-4,9	-6,0	-25,0
ZC1/HGK,ZC2/TNIK,ZC3/MINK	4,9	-18	14,8	-3,2	7,7	-1,2
ZC2/TNIK	31,2	-10,6	29,2	-7,9	3,9	-10,7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R¹ y R², tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, son morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido con un metilo o 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- 10 R³ es fenilo o un heteroarilo de cinco a diez miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S; en la que el fenilo y el heteroarilo de cinco a diez miembros están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R⁹ y en la que el fenilo está opcionalmente condensado con un cicloalquilo C₅-C₆ o un heterocicloalquilo de cinco a seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido con oxo; R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno; y
- 15 R⁹, cada vez que aparece, es independientemente ciano, halo, hidroxi, alquil C₁-C₃-S-, -CO₂H, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno a tres halo o hidroxi, o alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido con de uno a tres halo o hidroxi.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 6-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
- 3-{4-[(2*S*)-2-metilmorfolin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
- 4-(morfolin-4-il)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
- 3-{4-[(2*R*)-2-metilmorfolin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
- 4-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
- 2-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
- 5-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(2,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 30 5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- {2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}metanol;
- 5-(2,4-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(3,5-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 35 4-(morfolin-4-il)-5-fenil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(2-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(3-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 40 {2-fluoro-5-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}metanol;
- 5-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- {3-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]fenil}metanol;
- 5-(2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-[3-(metilsulfanil)fenil]-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 45 4-(morfolin-4-il)-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 4-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]isoquinolina;
- 5-(5-bromopiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(2-cloro-5-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 5-(3-metilfenil)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 50 5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
- 3-metil-5-[4-(morfolin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;

3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 3-cloro-5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 4-metoxi-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5
 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-metoxi-5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 10
 3-(4-{2-[5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo;
 5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-cloropiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 15
 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-{4-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 2-fluoro-3-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-5-(5-metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 20
 5-(3-fluorofenil)-4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-metoxifenil)-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-fluoro-3-{4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 5-(3-fluorofenil)-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 25
 2-fluoro-3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(4-metilpiridin-2-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2,6-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 30
 5-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(4-metoxipiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 3-{4-[2-((5R)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 3-{4-[2-((5S)-5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 6-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
 3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 3-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo;
 40
 4-(morfolin-4-il)-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-fluoro-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(2,3-difluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 45
 5-(5-cloro-2-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3-fluorofenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(5-metilpiridin-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-fluoro-3-{4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 50
 2-fluoro-3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 5-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina; y
 3-{4-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

3-[6-(difluorometil)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-(3,4-dihidro-2H-piran-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 4-(morfolin-4-il)-5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 2-metil-3-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 4-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2(1H)-ona;
 60
 5-(imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)-4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;
 5-[4-(morfolin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]tiofen-2-carbonitrilo;

5 5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 6-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida;
 4-(morpholin-4-il)-5-(pirazol[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 1-metil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirrolo-2-carbonitrilo;
 5-(6-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-5-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 1-metil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-imidazol-2-carbonitrilo;
 4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]tiofen-2-carbonitrilo;
 4-(morpholin-4-il)-5-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 1,5-dimetil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo;
 10 1-metil-3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

15 5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 6-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
 3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 3-{4-[(2S)-2-metilmorpholin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzonitrilo;
 2-fluoro-3-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo;
 5-(3-clorofenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 20 5-(5-bromopiridin-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina;
 5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina; y
 1-metil-4-[4-(morpholin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1*H*-pirrolo-2-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.