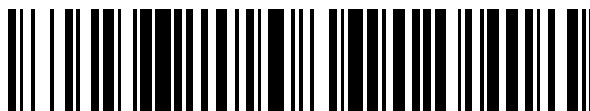


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 661**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2014 PCT/JP2014/079461**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15068767**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2014 E 14859491 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3067356**

54 Título: **Derivado de pirrolopirimidina**

30 Prioridad:

08.11.2013 JP 2013231797

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2018

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**INUKAI, TAKAYUKI;
TAKEUCHI, JUN;
YASUHIRO, TOMOKO;
WOLF, MARK ALLAN;
PAWAR, VIJAY DATTARAM;
CHAKRABARTI, ANJAN y
CHITTIMALLA, SANTHOSH KUMAR**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 685 661 T3

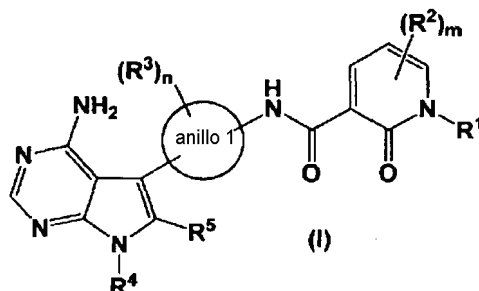
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivado de pirrolopirimidina

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (I):



10

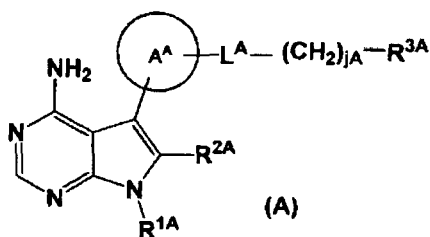
(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se dan posteriormente), una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus N-óxidos (que también se abrevia posteriormente en el presente documento como el compuesto de la presente invención).

15 [Antecedentes de la técnica]

Axl (que también se conoce como: UFO, ARK, Tyro7) es una tirosina quinasa receptora que pertenece a una familia de TAM (Axl, Mer y Tyro3) clonada a partir de células tumorales. Se ha clonado el gen Gas6 (proteína 6 específica de la detención del crecimiento) específicamente expresado en el momento de la detención de la proliferación celular. La proteína expresada es conocida como un ligando para Axl. Axl activada mediante la unión de Gas6 transfiere una señal a través de fosforilación. Debido a que la señal activa una ruta Erk1/2 o una ruta PI3K/Akt, se sabe que la activación de Axl está implicada en las condiciones patológicas de cánceres, enfermedades del sistema inmunitario, enfermedades del sistema circulatorio, y similares (véase la bibliografía no de patente 1).

25 En particular, la relación entre Axl y diversos tipos de cánceres es bien conocida. Por ejemplo, se sabe que la expresión de Axl está implicada en la metástasis y el pronóstico del cáncer de mama (véase la bibliografía no de patente 2), y que Axl está implicada en las condiciones patológicas de la leucemia mieloide aguda (LMA) (véase la bibliografía no de patente 3). Por lo tanto, se considera que los compuestos que inhiben la activación de Axl son
30 útiles para el tratamiento de diversos tipos de cánceres, enfermedades del sistema inmunitario y enfermedades del sistema circulatorio.

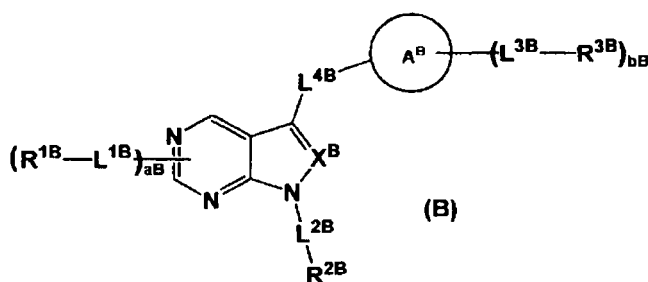
Por cierto, como técnica anterior del compuesto de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula general (A):



35

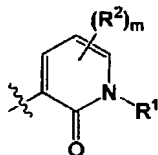
(en donde A^A representa un anillo aromático de 6 miembros o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros, que puede tener un sustituyente tal como halógeno; L^A representa -O-, -S-, -N(C(O) R^A)-, o similares; R^A representa hidrógeno, un grupo acilo, o similares; R^{1A} representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o similares; R^{2A} representa hidrógeno, un compuesto alifático sustituido o no sustituido, o similares; R^{3A} representa un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un anillo aromático sustituido o no sustituido, o similares; y j^A representa un número entero de 0 a 6 (en donde las definiciones de los grupos están extractadas)) se sabe que es un inhibidor de VEGF quinasa (véase la bibliografía de patente 1, 2 y 3).

45 Además, un compuesto representado por la fórmula general (B):



(en donde X^B representa =N- o =C(-L^{6B}-R^{6B})-; L^{1B}, L^{2B}, L^{3B}, L^{4B}, y L^{6B} representan independientemente un enlace, -C(O)-N(R^{7B})-, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o similares; R^{1B}, R^{2B}, R^{3B}, R^{6B} y R^{7B} representan independientemente hidrógeno, halógeno, -NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o similares; aB representa un número entero de 0 a 2; y bB representa un número entero de 0 a 5 (en donde las definiciones de los grupos están extractadas)) se sabe que es un inhibidor de Lrrk-2 (véase la bibliografía de patente 4). La bibliografía de patente 5 desvela derivados de piridona que tienen actividad inhibitoria de Axl.

Un compuesto que tiene un derivado de pirrolopirimidina que tiene un anillo de piridona, representado por la siguiente fórmula estructural:



es un compuesto de la presente invención. Ninguno de los documentos de bibliografía de la técnica anterior menciona ni sugiere que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de Axl significativa.

[Bibliografía de la técnica anterior]

[Bibliografía de patente]

[Bibliografía de patente 1] WO2000/017202
 [Bibliografía de patente 2] WO2000/017203
 [Bibliografía de patente 3] WO2001/072751
 [Bibliografía de patente 4] WO2011/153553
 [Bibliografía de patente 5] US 2013/281428

[Bibliografía no de patente]

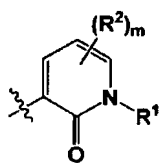
[Bibliografía no de patente 1] Clinical Science, Vol. 122, p. 361-368, 2012
 [Bibliografía no de patente 2] Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, Vol. 107, n.º 3, p. 1124-1129, 2010
 [Bibliografía no de patente 3] Blood, Vol. 121, p. 2064-2073, 2013 [Sumario de la invención]

[Problema técnico]

Un problema que ha de ser solucionado por la presente invención es hallar un compuesto que tenga actividad inhibitoria de Axl, que sea útil para el tratamiento de cánceres tales como LMA, y proporcionar el compuesto como productos farmacéuticos.

[Solución al problema]

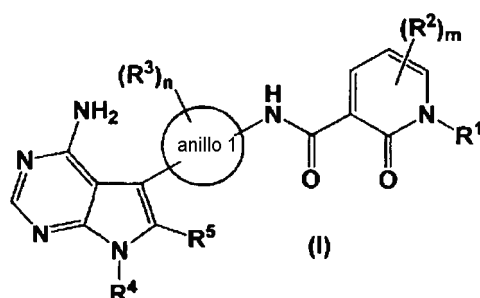
Con el fin de solucionar los problemas mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención han realizado estudios profundos para hallar un compuesto que inhiba fuertemente Axl. Como resultado, sorprendentemente, los inventores de la presente invención han hallado que un anillo de piridona representado por la siguiente fórmula estructural:



mejora la actividad inhibitoria de Axl, y los inventores de la presente invención han completado la presente invención.

5 Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un compuesto representado por la fórmula general (1)



10 [en donde R¹ representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R¹¹, (2) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R¹², o (3) un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R¹³, en donde, cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R¹ es un grupo alquilo ramificado, los grupos alquilo C1-3 ramificados a partir del mismo átomo de carbono conjuntamente forman opcionalmente un anillo de carbono C3-7 saturado,

15 R² representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R²¹, (2) un grupo alqueno C2-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R²², (3) un grupo alquino C2-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R²³, (4) un grupo -OR²⁴, (5) un anillo carbocíclico C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R²⁵, (6) heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R²⁶, (7) un átomo de halógeno, (8) un grupo C(O)R²⁷ o (9) un grupo C(O)NR²⁸R²⁹, en donde, cuando m es 2 o más, R² están en átomos de carbono vecinos, y cada R² representa un grupo alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino o con un grupo alqueno C2-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino, R² unidos a los átomos de carbono vecinos junto con los átomos de carbono pueden formar un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres R²⁰,

20 R³ representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4 o (4) un grupo -OR³¹,

R⁴ representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R⁴¹, (3) un anillo carbocíclico C3-10 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R⁴², o (4) un heterociclo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R⁴³,

30 R⁵ representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un átomo de halógeno o (4) un grupo haloalquilo C1-4,

R¹¹ representa (1) un grupo -OR¹⁰¹, (2) un grupo SO₂R¹⁰², (3) un grupo NR¹⁰³R¹⁰⁴ o (4) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno,

R¹² representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo amino o (2) con un grupo haloalquilo C1-4 y (3) un átomo de halógeno,

35 R¹³ representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo amino o (2) con un grupo haloalquilo C1-4 y (3) un átomo de halógeno,

R¹⁰¹ representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R¹⁰² representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

40 R¹⁰³ y R¹⁰⁴ representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R²⁰ representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo oxo, (5) un grupo -OR²⁰¹ o (6) un grupo COOR²⁰⁵, en donde, cuando dos R²⁰ representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los R²⁰ conjuntamente pueden formar un anillo de carbono saturado C3-7,

45 R²¹, R²² y R²³ representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) -OR²⁰², o (3) NR²⁰³R²⁰⁴,

R²⁴ representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) heterociclo de 4 a 10 miembros,

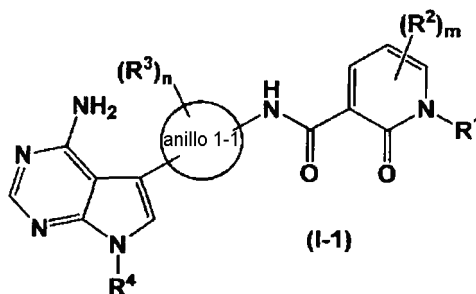
R²⁵ y R²⁶ representan cada uno independientemente (1) un grupo alquilo C1-4 o (2) un átomo de halógeno,

R²⁷ representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un anillo carbocíclico C3-7,

50 R²⁸ y R²⁹ representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un anillo carbocíclico C3-7,

R^{201} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,
 R^{202} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,
 R^{203} y R^{204} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o
 5 (3) un grupo $C(O)R^{210}$,
 R^{205} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,
 R^{210} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con $NR^{211}R^{212}$ o con un grupo ciano, (2)
 un grupo alqueno C2-4 opcionalmente sustituido con $NR^{213}R^{214}$ o con un grupo ciano o (3) un grupo alquilo
 C2-4 opcionalmente sustituido con $NR^{215}R^{216}$ o con un grupo ciano,
 R^{211} , R^{212} , R^{213} , R^{214} , R^{215} , y R^{216} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2)
 10 un grupo alquilo C1-4,
 R^{31} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4,
 R^{41} representa (1) un grupo $-OR^{401}$, (2) un grupo SO_2R^{402} , (3) un grupo $NR^{403}R^{404}$ o (4) grupo cíclico de 5 a 7
 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{405} ,
 R^{42} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o con un grupo
 15 $NR^{406}R^{407}$, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo o (4) un grupo oxo,
 R^{43} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o con un grupo
 $NR^{408}R^{409}$, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo o (4) un grupo oxo,
 R^{401} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,
 R^{402} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,
 20 R^{403} y R^{404} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,
 R^{405} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo amino o (4) un grupo alquilo
 C1-4,
 R^{406} , R^{407} , R^{408} , y R^{409} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo
 alquilo C1-4, el anillo 1 representa un grupo cíclico de 5 a 7 miembros,
 25 cuando se encuentra presente una pluralidad de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{25} , R^{26} , R^{41} , R^{42} , R^{43} o R^{405} ,
 cualquiera de los mismos pueden ser iguales o diferentes entre sí,
 m es un número entero de 0 a 3,
 n es un número entero de 0 a 3,
 cuando m es 2 o más, una pluralidad de R^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí,
 30 cuando n es 2 o más, una pluralidad de R^3 pueden ser iguales o diferentes entre sí], una de sus sales, uno de
 sus solvatos o uno de sus N-óxidos

[2] el compuesto de acuerdo con el mencionado anteriormente [1], en donde el anillo 1 es benceno o piridina,
 [3] el compuesto de acuerdo con el mencionado anteriormente [1], que está representado por la fórmula general
 35 (I-1)



40 [en donde el anillo 1-1 representa benceno o piridina, y las otras marcas de referencia significan lo mismo que
 las mencionadas anteriormente [1]],

[4] el compuesto de acuerdo con los mencionados anteriormente [1] a [3], que es (1) N-[5-(4-amino-7-metil-7H-
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-
 quinolina]-3'-carboxamida, (2) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-5-
 45 (trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (3) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-6-
 [(2-butinoilamino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (4) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-
 d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (5) N-[4-(4-amino-7-
 ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (6) N-[4-(4-amino-7-
 (2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-
 50 quinolinacarboxamida, (7) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-
 quinolinacarboxamida, (8) N-[4-(4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-
 dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (9) N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-
 il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (10) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-
 55 pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (11) N-[4-(4-
 amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-
 piridinacarboxamida, (12) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-

dihidro-3-piridinacarboxamida, (13) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-7-(2-butinoil)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridina-3-carboxamida o (14) N-{4-[4-amino-7-metil-6-(trifluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida,

[5] una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I) tal y cómo se define en el mencionado anteriormente [1], una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus N-óxidos,

[6] el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con el mencionado anteriormente [1], una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus N-óxidos, para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl, o para su uso en la supresión de la metástasis de células tumorales,

[7] el compuesto para su uso de acuerdo con el mencionado anteriormente [6] en donde la enfermedad relacionada con Axl incluye cánceres, enfermedades del riñón, enfermedades del sistema inmunitario o enfermedades del sistema circulatorio, y

[8] el compuesto para su uso de acuerdo con el mencionado anteriormente [7], en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas o glioma.

15 **[Efectos de la invención]**

Un compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de Axl fuerte y una actividad inhibitoria selectiva de Axl y, por lo tanto, es útil para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

20 **[Descripción de realizaciones]**

La presente invención se describirá con detalle posteriormente en el presente documento.

En la presente invención, un átomo de halógeno representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-8 incluye un grupo alquilo C1-8 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y uno de sus isómeros.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-4 incluye un grupo alquilo C1-4 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-3 incluye un grupo alquilo C1-3 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un isopropilo.

En la presente invención, el grupo haloalquilo C1-4 representa, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo y un grupo 4-bromobutilo.

En la presente invención, el grupo alqueno C2-8 incluye un grupo alqueno C2-8 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo y uno de sus isómeros.

En la presente invención, el grupo alqueno C2-4 incluye un grupo alqueno C2-4 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y uno de sus isómeros.

En la presente invención, el grupo alqueno C2-3 incluye un grupo alqueno C2-3 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen etenilo, propenilo y uno de sus isómeros.

En la presente invención, el grupo alquino C2-8 incluye un grupo alquino C2-8 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo y uno de sus isómeros.

En la presente invención, el grupo alquino C2-4 incluye un grupo alquino C2-4 lineal o ramificado. Sus ejemplos incluyen etinilo, propinilo, butinilo y uno de sus isómeros.

En la presente invención, el anillo de carbono C3-7 representa un anillo de carbono monocíclico C3-7, y un anillo de carbono que puede estar parcial o completamente saturado, y sus ejemplos incluyen anillo de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

En la presente invención, el anillo de carbono C5-7 representa un anillo de carbono monocíclico C5-7, y un anillo de carbono que puede estar parcial o completamente saturado, y sus ejemplos incluyen anillo de ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o benceno.

En la presente invención, los ejemplos del anillo de carbono C3-7 saturado incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

5 En la presente invención, los ejemplos del anillo de carbono C5-7 saturado incluyen ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano.

En la presente invención, el heterociclo de 4 a 10 miembros representa un heterociclo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que incluye de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y todo o una parte del cual es saturado. Los ejemplos del mismo incluyen anillo de
 10 azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina,
 15 perhidrooxepina, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azequina, diazequina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, iso benzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, purina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano,
 20 dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dioxaindano, benzoditiolano, ditiannaftaleno, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, cromeno, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, benzodioxano, cromano o benzoditiano.

En la presente invención, el heterociclo de 4 a 7 miembros representa heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros, que incluye de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y todo o una parte del cual es saturado. Los ejemplos del mismo incluyen anillo de azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina,
 45 dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azequina, diazequina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

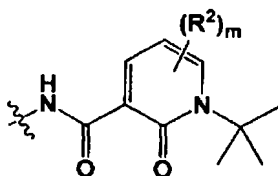
60 En la presente invención, el grupo cíclico de 5 a 7 miembros representa anillo de carbono C5-7 y heterociclo de 5 a 7 miembros. En el presente documento, el anillo de carbono C5-7 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, el heterociclo de 5 a 7 miembros incluye heterociclo insaturado de 5 a 7 miembros y heterociclo saturado de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de heterociclo de 5 a 7 miembros incluyen anillo de pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina,
 65 perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azequina, diazequina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina),

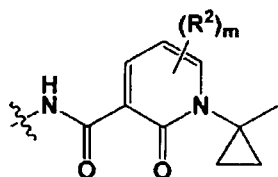
5 dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina,

10 tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina o tiadiazepina.

- 15 En la presente invención, "cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R¹ es un grupo alquilo ramificado, el grupo alquilo C1-3 ramificado a partir del mismo átomo de carbono opcionalmente puede formar un anillo de carbono C3-7 saturado conjuntamente" representa que, en una estructura parcial de la siguiente fórmula general (I):

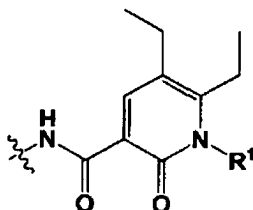


- 20 (en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), por ejemplo, cuando R¹ es una cadena de alquilo ramificada tal como se representa en la fórmula general mencionada anteriormente, la cadena de alquilo ramificada a partir del mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono unido a la misma, forma un anillo de carbono saturado, como se muestra en la siguiente fórmula general:
- 25

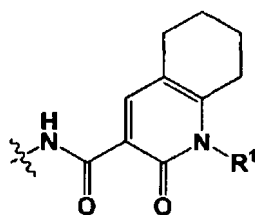


(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

- 30 En la presente invención, "cuando R² están en los átomos de carbono vecinos, y R² representa un grupo alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino o con un grupo alqueno C2-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino, los R² unidos a los átomos de carbono vecinos junto con los átomos de carbono pueden formar un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres R²⁰ⁿ" representa que, en una estructura parcial de la siguiente fórmula general (I):
- 35



- (en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), por ejemplo, cuando una pluralidad de R² es un grupo alquilo tal como se representa en la fórmula general mencionada anteriormente, el R² junto con un átomo de carbono vecino del mismo forma, como se muestra en la siguiente fórmula general:
- 40



(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), un grupo cíclico de 5 a 7 miembros tal como un anillo de ciclohexano.

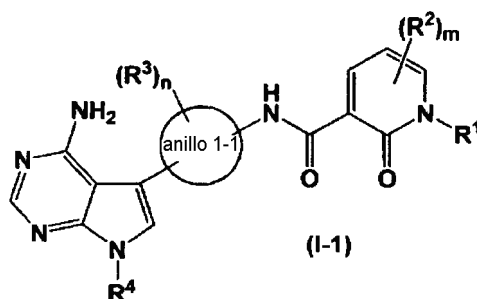
5

En la presente invención, es preferible que R^1 sea un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{11} , o un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{12} .

En la presente invención, el anillo 1 es preferiblemente benceno o piridina.

10

En la presente invención, es preferible que el compuesto representado por la fórmula general (I) sea un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



15

(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En la presente invención, es preferible que dos brazos de unión en el anillo 1 y el anillo 1-1 estén unidos a una posición para.

20

En la presente invención, como el compuesto preferible, son preferibles los compuestos descritos en los Ejemplos. Los compuestos más preferibles incluyen: (1) N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida, (2) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (3) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-6-[(2-butinoilamino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (4) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (5) N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (6) N-[4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (7) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolinacarboxamida, (8) N-[4-(4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (9) N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (10) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (11) N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (12) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridina-carboxamida, (13) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-7-(2-butinoil)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridina-3-carboxamida o (14) N-[4-(4-amino-7-metil-6-(trifluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida.




40 [Isómero]

En la presente invención, todos los isómeros geométricos de dobles enlaces, anillos y anillos condensados (E-, Z-, cis-, transisómeros), isómeros ópticos por la presencia de un átomo de carbono asimétrico (isómero R, S, configuraciones α , β , enantiómeros, diastereómeros), e isómeros activos ópticos que tienen propiedad de rotación óptica (isómeros D, L, d, l).

45

Además, el isómero óptico de la presente invención no solo se limita a un isómero óptico que tiene una pureza de 100 %, sino que también puede incluir otros isómeros ópticos que tienen una pureza de menos de un 50 %.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, como es evidente para un experto en la materia, un símbolo:

- 5  representa una unión hacia el lado posterior del plano del dibujo (es decir, la configuración α),
-  representa una unión hacia el lado frontal del plano del dibujo (es decir, la configuración β), y
-  representa la configuración α , la configuración β o una de sus mezclas arbitrarias.

- 10 El compuesto representado por la fórmula general (I) se convierte en la sal correspondiente mediante el método bien conocido. Una sal es preferiblemente una sal soluble en agua. Los ejemplos de una sal adecuada incluyen sales de un metal alcalino (por ejemplo, potasio o sodio), sales de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de amonio o sales de una amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina o N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácido (por ejemplo, sales de ácido inorgánico (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato) o sales de ácido orgánico (acetato, trifluoro acetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetonato, glucuronato, gluconato)).

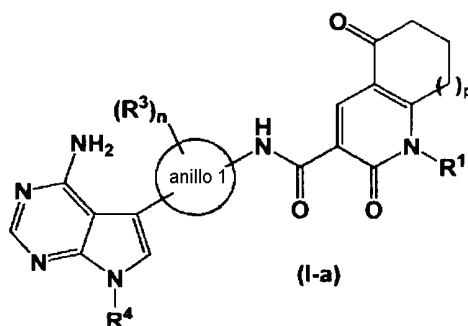
- 20 El compuesto representado por la fórmula general (I) y una de sus sales también se puede convertir en un solvato. Es preferible que el solvato sea de baja toxicidad y soluble en agua. Los ejemplos de un solvato adecuado incluyen solvatos con agua, o un disolvente alcohólico (por ejemplo, etanol).

- 25 El N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) representa compuestos representados por la fórmula general (I) en los que se oxida un átomo de nitrógeno. Además, el N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) pueden ser sales de sal de metal alcalino (térreo), sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido mencionadas anteriormente. Además, el compuesto representado por la fórmula general (I) puede etiquetarse con uno de sus isótopos (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I).

- 30 [Proceso para producir un compuesto de la presente invención]

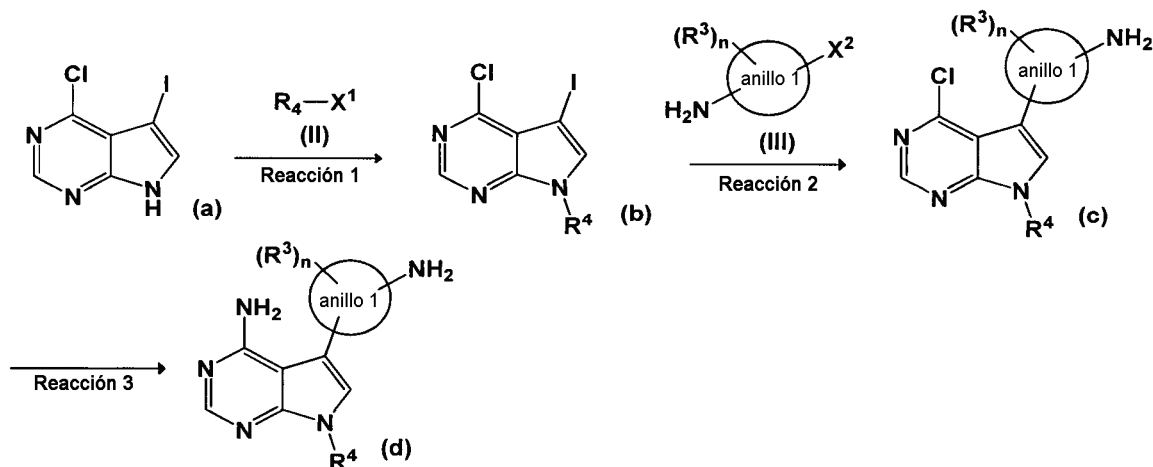
- 35 El compuesto de la presente invención se puede producir mediante los métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), o métodos descritos en los Ejemplos, con una modificación apropiada y en combinación de los mismos.

- 40 En la fórmula general (I), un compuesto en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, m es 2 o más, R^2 están en los átomos de carbono vecinos y representan un grupo alquilo C1-3, y el R^2 junto con los átomos de carbono vecinos del mismo forma un anillo de carbono saturado C5-7 sustituido con un grupo oxo, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (I-a):



- 45 (en donde p es un número entero de 0 a 2, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) se pueden producir mediante el proceso representado por los siguientes esquemas de proceso de reacción 1 y 2:

Esquema de proceso de reacción 1



(en donde X^1 representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo y X^2 representa un grupo ácido borónico ($-B(OH)_2$) o un grupo éster de ácido borónico ($-B(OR_i)(OR_{ii})$) (donde R_i y R_{ii} representan un grupo alquilo C1-3, R_i y R_{ii} conjuntamente pueden formar un anillo), por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo), y otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En el esquema de proceso de reacción 1, cuando X^1 representa un átomo de halógeno, la reacción 1 puede realizarse al someter un compuesto representado por la fórmula (a), es decir, 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Número de Registro CAS: 123148-78-7), y un compuesto generado mediante la fórmula general (II) a una reacción de sustitución nucleófila aromática. Esta reacción es bien conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, clorobenceno, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, cloroformo, dioxano, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano o metil t-butil éter), y en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico, butil-litio, hidróxido potásico, terc-butóxido potásico o diisopropilamida de litio (LDA)) a 0 a 200 °C.

Además, en el esquema de proceso de reacción 1, cuando X^1 representa un grupo hidroxilo, la reacción 1 puede realizarse al someter un compuesto representado por la fórmula (a) y un compuesto representado por la fórmula general (II) a una reacción de Mitsunobu. La reacción de Mitsunobu es bien conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno o tolueno), en presencia de un compuesto azo (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) y un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina o trifenilfosfina con soporte de polímero) a 0 a 60 °C.

En el esquema de proceso de reacción 1, la reacción 2 puede realizarse al someter un compuesto representado por la fórmula general (b) y un compuesto representado por la fórmula general (III) a una reacción de acoplamiento de Suzuki. La reacción es bien conocida, y puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, benceno, N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, metanol, acetonitrilo, dimetoxietano y acetona), en presencia de una base (por ejemplo, etilato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de talio, fosfato tripotásico, fluoruro de cesio, hidróxido de bario o fluoruro de tetrabutil amonio), y en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$), (diclorobis(trifenilfosfina)paladio ($Cl_2Pd(PPh_3)_2$) o acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$)) a una temperatura de temperatura ambiente a 120 °C.

En el esquema de proceso de reacción 1, la reacción 3 puede realizarse al someter un compuesto representado por la fórmula general (c) a una reacción de azidación, y después a una reacción de reducción de un grupo azida. Esta reacción de azidación es bien conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, acetona, metanol, etanol y triamida hexametilfosfórica), y en presencia de un agente de azidación (por ejemplo, azida sódica, azida potásica y trimetilsilil azida) a una temperatura de temperatura ambiente a 100 °C. Además, esta reacción de reducción de un grupo azida es bien conocida, y los ejemplos de la reacción incluyen (1) una reacción de reducción usando hidrógeno, (2) una reacción de reducción de hidruro, (3) una reacción de reducción usando silano, (4) una reacción de Staudinger y (5) una reacción de reducción usando metal.

Estos métodos se describirán específicamente:

(1) La reacción de reducción usando hidrógeno se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la adición de gas hidrógeno en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, dioxano y tetrahidrofurano) en presencia de un

catalizador (por ejemplo, paladio-carbono) a una temperatura de 0 a 100 °C.

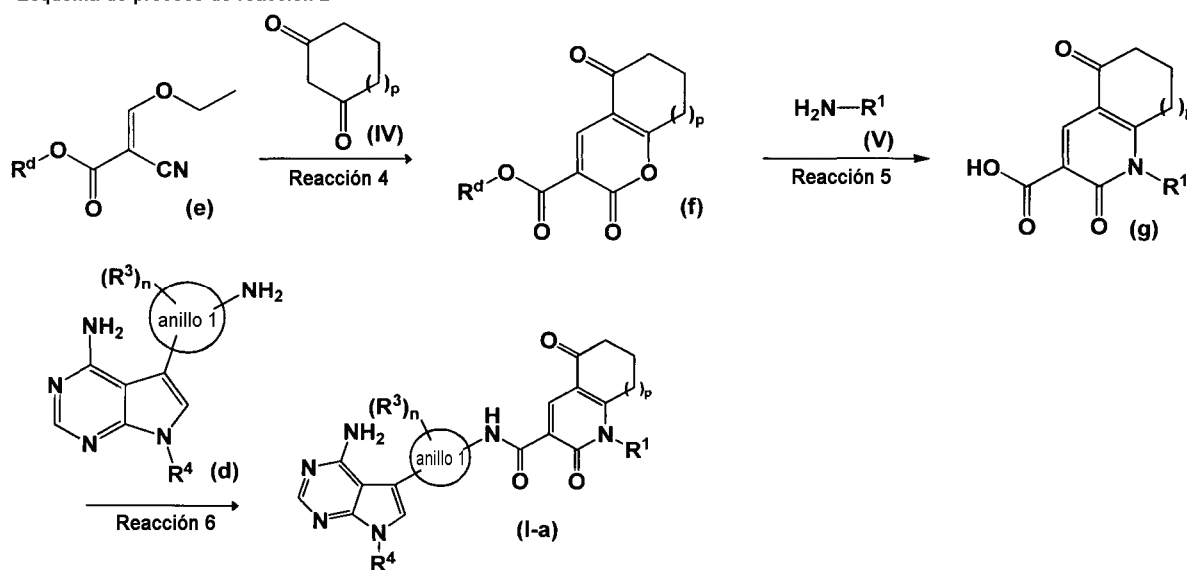
(2) La reacción de reducción de hidruro se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar un agente reductor de hidruro (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de cinc, cianohidruro sódico, trietilborohidruro de litio e hidruro de litio y aluminio) en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol y dimetil éter) a una temperatura de 0 a 100 °C.

(3) La reacción de reducción usando silano se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de silano (por ejemplo, fenil silano, trietilsilano y tris(trimetilsilil)silano) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano y tolueno) a una temperatura de 0 a 100 °C.

(4) La reacción de Staudinger se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina y trimetilfosfina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, diclorometano y tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 a 100 °C.

(5) La reacción de reducción usando metal se realiza al hacer reaccionar metal (por ejemplo, cobre y cinc) en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, acetato de amonio, una solución tampón con pH 4,2 - 7,2, o una solución mixta de una de sus soluciones y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 a 100 °C.

Esquema de proceso de reacción 2



(donde R^d representa un grupo alquilo C1-4, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

En el esquema de proceso de reacción 2, la reacción 4 puede realizarse mediante una reacción usando un compuesto representado por la fórmula general (e) y un compuesto representado por la fórmula general (IV). Esta reacción es bien conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, terc-butoxi potasio) a una temperatura de 0 a 100 °C.

En el esquema de proceso de reacción 2, la reacción 5 puede realizarse al someter un compuesto representado por la fórmula general (f) y un compuesto representado por la fórmula general (V) a una reacción de adición. Esta reacción de adición es bien conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente alcohólico (metanol, etanol, y similares) a una temperatura de 0 a 100 °C.

En el esquema de proceso de reacción 2, la reacción 6 puede realizarse usando y sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (d) y el compuesto representado por la fórmula general (g) a una reacción de amidación. La reacción de amidación es bien conocida, y sus ejemplos incluyen:

- (1) un método usando un haluro de ácido,
- (2) un método usando un anhídrido de ácido mixto, y
- (3) un método usando un agente de condensación.

Estos métodos se describen específicamente posteriormente:

(1) El método usando un haluro de ácido se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar un ácido carboxílico con un agente de halogenación de ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier

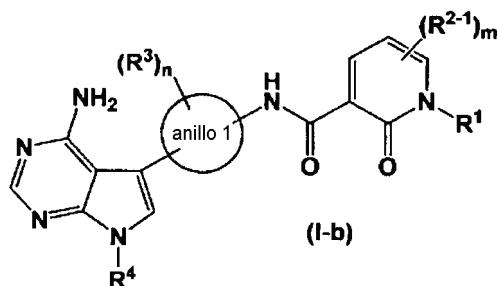
disolvente a -20 °C a temperatura de reflujo, y después hacer reaccionar el haluro de ácido obtenido en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina) en amina y un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) a 0 a 40 °C. Además, el método también puede llevarse a cabo al hacer reaccionar el haluro de ácido obtenido con una amina a 0 a 40 °C usando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, una solución de bicarbonato sódico - agua o de hidróxido sódico) en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano).

(2) El método usando un anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar ácido carboxílico con un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo) o un derivado de ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente a 0 a 40 °C, y después hacer reaccionar el anhídrido de ácido mixto obtenido con amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) a 0 a 40 °C.

(3) El método usando un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dimetil formamida, éter dietílico o tetrahidrofurano) o en ausencia de cualquier disolvente a 0 a 40 °C en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, trietilamina, dimetilaminopiridina), usando un agente de condensación (por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-aza-1-benzotriazolil)-N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinoyodo o anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (PPA)) y usando, o sin usar, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

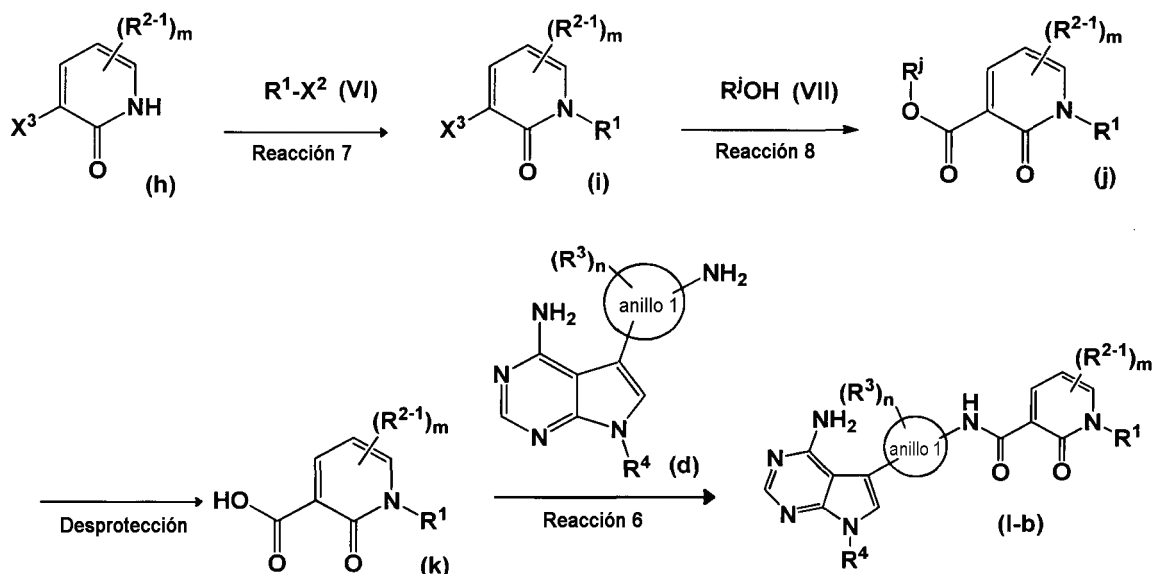
Es deseable que estas reacciones (1), (2) y (3) se lleven a cabo en una atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno) en condiciones anhidras.

En la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (I-b):



(donde R^{2-1} representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{21} , (2) un grupo alquenilo C2-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{22} , (3) un grupo alquinilo C2-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{23} , (4) un grupo $-OR^{24}$, (5) un anillo carbocíclico C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{25} , (6) heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{26} , (7) un átomo de halógeno, (8) un grupo $C(O)R^{27}$ o (9) un grupo $C(O)NR^{28}R^{29}$, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) se pueden producir mediante el esquema de proceso de reacción 3.

Esquema de proceso de reacción 3



(en donde X^3 representa un átomo de halógeno, R^1 representa un grupo alquilo C1-4, y otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

5

En el esquema de proceso de reacción 3, la reacción 7 puede realizarse al someter un compuesto representado por la fórmula general (h) y un compuesto representado por la fórmula general (VI) a una reacción de Ullmann (acoplamiento de Chan-Lam- Evans). La reacción es bien conocida, y puede realizarse usando un catalizador de cobre (por ejemplo, acetato de cobre (II)) en, por ejemplo, un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano y acetonitrilo) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, piridina, N,N-diisopropiletilamina) en presencia o en ausencia de un agente secante (por ejemplo, tamices moleculares) a una temperatura de temperatura ambiente a 200 °C.

10

15

En el esquema de proceso de reacción 3, la reacción 8 puede producirse al someter un compuesto representado por la fórmula general (i) y el compuesto representado por la fórmula general (VII) a una reacción de esterificación. La reacción de esterificación es bien conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, al hacer reaccionar un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio ($Pd(PPh_3)_4$), (diclorobis (trifenilfosfina)paladio ($Cl_2Pd(PPh_3)_2$), acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$)) sobre monóxido de carbono en un disolvente orgánico (por ejemplo, DMF, acetonitrilo y benceno) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, diazabicycloundeceno (DBU) y acetato sódico), con o sin un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf)) a una temperatura de temperatura ambiente a 200 °C.

20

25

En el esquema de proceso de reacción 3, un compuesto representado por la fórmula general (k) puede producirse al someter un compuesto representado por la fórmula general (j) a la reacción de desprotección mencionada posteriormente.

30

En el esquema de proceso de reacción 3, un compuesto representado por la fórmula general (l-b) puede producirse al someter un compuesto representado por la fórmula general (k) y un compuesto representado por la fórmula general (d) a un procedimiento que tiene el mismo objetivo que en la reacción 6 descrita en el esquema de proceso de reacción 2.

35

En los esquemas de proceso de reacción 1, 2 y 3, cuando un compuesto representado por cada fórmula general incluye un grupo protector, una reacción de desprotección puede realizarse si es necesario. La reacción de desprotección del grupo protector es conocida, y puede realizarse mediante los métodos mencionados posteriormente. Sus ejemplos incluyen: (1) una reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas, (3) una reacción de desprotección por hidrogenólisis, (4) una reacción de desprotección de un grupo sillo, (5) una reacción de desprotección usando metal y (6) una reacción de desprotección usando un complejo de metal.

40

Estos métodos se describirán específicamente:

(1) La reacción de desprotección mediante una condición de hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en

un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano) con hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio), hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio) o carbonato (por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico), o una de sus soluciones acuosas o una de sus mezclas a 0 a 40 °C.

(2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, anisol), ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico) o ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico), o una de sus mezclas (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol a 0 a 100 °C.

(3) La reacción de desprotección mediante hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol), bencenos (por ejemplo, benceno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético, o una mezcla de dos o más de los mismos) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney) en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o presión elevada, o en presencia de formiato amónico a 0 a 200 °C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo), usando fluoruro de tetrabutilamonio a 0 a 40 °C. La reacción también se lleva a cabo, por ejemplo, en ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico), o en ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico) o una de sus mezclas (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético) a -10 a 100 °C.

(5) La reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, una solución tampón de pH 4,2 a 7,2, una solución mixta de la solución y uno de sus disolventes orgánicos tal como tetrahidrofurano) en presencia de cinc en polvo, en caso necesario, con una onda ultrasónica aplicada a 0 a 40 °C.

(6) La reacción de desprotección usando un complejo de metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol), agua o uno de sus disolventes mixtos en presencia de un reactivo de captura (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexánico) y/o en presencia de una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanato de sodio, 2-etilhexanato potásico) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) usando un complejo de metal (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), clorotris(trifenilfosfina)rodio (I)) a 0 a 40 °C.

Además de los métodos mencionados anteriormente, la reacción de desprotección puede realizarse mediante, por ejemplo, el método descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TB-DPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc) y un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc).

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo amino incluyen un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM) y un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

Los grupos protectores para un grupo hidroxilo y un grupo amino no están particularmente limitados a los grupos anteriormente descritos, y pueden incluir, además de los grupos mencionados anteriormente, grupos que pueden desacoplarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999).

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, los compuestos usados como material en bruto de partida, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula general (a), (e), (h), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII) es bien conocido o se puede producir mediante métodos bien conocidos.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, tal como será evidente a los expertos en la materia, las reacciones que implican calentamiento pueden realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, un reactivo con soporte sólido que está soportado sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliácridamida, polipropileno, polietilenglicol) puede usarse apropiadamente.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse mediante

métodos de purificación habituales, por ejemplo, por destilación a presión normal o reducida, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina secuestrante o cromatografía de columna, o lavado, o recristalización. La purificación puede realizarse después de cada reacción o después de varias reacciones.

5 [Toxicidad]

La toxicidad del compuesto de la presente invención es lo bastante baja y el compuesto se puede usar con seguridad como producto farmacéutico.

10 [Aplicación a productos farmacéuticos]

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibitoria de Axl, se puede usar como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con Axl en mamíferos, especialmente en el ser humano.

15 En la presente invención, los ejemplos de las enfermedades relacionadas con Axl incluyen cáncer, enfermedades del riñón, enfermedad del sistema inmunitario y enfermedad del sistema circulatorio.

20 En la presente invención, el cáncer incluye leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, melanoma, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, adenocarcinoma de esófago, cáncer de intestino grueso, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de estómago, melanoma maligno uveal, cáncer de ovario, cáncer de endometrio y linfoma.

25 En la presente invención, los ejemplos de las enfermedades del riñón incluyen nefritis glomerular, nefritis crónica, nefritis por IgA, nefritis secuencial (secundaria), nefrosis nefritis, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, nefropatía gotosa, nefritis intersticial y nefropielitis.

30 En la presente invención, los ejemplos de la enfermedad del sistema inmunitario incluyen psoriasis y artritis reumatoide.

En la presente invención, los ejemplos de la enfermedad del sistema circulatorio incluyen aterosclerosis y trombosis.

35 Además, debido a que el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibitoria de Axl, se puede usar como un agente de supresión de la metástasis para las células tumorales.

El compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco de combinación junto con otros fármacos con el fin de lograr los siguientes fines:

- 40
- 1) suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto;
 - 2) mejorar la cinética, mejora de la absorción y reducción de la dosis del compuesto; y/o
 - 3) eliminar los efectos secundarios del compuesto.

45 Un fármaco de combinación del compuesto de la presente invención y otros fármacos puede administrarse en forma de un agente de formación de compuestos que incluye estos componentes mezclados en una formulación, o puede administrarse en formulaciones separadas. La administración como formulaciones separadas incluye administración simultánea y administración en momentos diferentes. En la administración en momentos diferentes, el compuesto de la presente invención puede administrarse antes que el otro fármaco. Como alternativa, el otro fármaco puede administrarse antes que el compuesto de la presente invención. Los métodos para la administración de estos fármacos pueden ser iguales entre sí o diferentes entre sí.

50 Las enfermedades sobre las que funciona el efecto preventivo y/o terapéutico del fármaco de combinación mencionado anteriormente no están particularmente limitadas sino que pueden ser aquellas en las que se suplementa y/o se potencia el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención.

55 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención frente al cáncer incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos anticancerígenos, alcaloides vegetales, hormonas, compuestos de platino, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-CD52, formulaciones de G-CSF, agentes de inducción de diferenciación de leucemia promielocítica aguda, inhibidores de quinasa, inhibidores de topoisomerasas, inhibidores de aromataza y otros fármacos anticancerígenos.

60 El otro fármaco para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención frente a enfermedades del riñón incluye, por ejemplo, esteroides, inmunosupresores, fármacos antagonistas de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiplaquetarios y fármacos anticoagulantes.

65 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente

- 5 invención frente a enfermedades del sistema inmunitario incluyen, por ejemplo, inmunosupresores, esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, prostaglandinas, inhibidores de prostaglandina sintasa, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de metaloproteasa, formulaciones anti-proteína citocina tales como formulaciones anti-TNF- α , formulaciones anti-IL-1 y formulación anti-IL-6, inhibidores de citocina y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.
- 10 Los otros fármacos para suplementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención frente a enfermedades del sistema circulatorio incluyen fármacos antiplaquetarios, fármacos antagonistas de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, inhibidores de HMG-CoA reductasa y derivado de tiazolidina.
- 15 Los ejemplos de los agentes alquilantes incluyen clorhidrato de mostaza nitrogenada-N-óxido, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, tiotepa, carbocina, busulfán, clorhidrato de nimustina, dacarbazina, ranimustina, carmustina, clorambucilo, bendamustina y mecloretamina.
- 20 Los ejemplos de los antimetabolitos incluyen metotrexato, mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, citarabina, encitabina, tegafur gimestat otastat potasio, clorhidrato de gemcitabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de procarbazona e hidroxycarbamida.
- 25 Los ejemplos de los antibióticos anticancerígenos incluyen actinomicina D, mitomicina C, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarubicina, neocarzinostatina, clorhidrato de pirarubicina, epirubicina (clorhidrato), clorhidrato de idarubicina, cromomicina A3, bleomicina (clorhidrato), peplomycin sulfato, terarubicina, zinostatina estimalámero y Gemtuzumab Ozogamicina.
- 30 Los ejemplos de las formulaciones vegetales incluyen sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, clorhidrato de irinotecán, etopósido, flutamida, tartrato de vinorelbina, hidrato de docetaxel y paclitaxel.
- Los ejemplos de las hormonas incluyen fosfato sódico de estramustina, mepitiostano, epitioestanol, acetato de goserelina, fosfestrol (diethylstilbestrol fosfato), citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, hidrato de clorhidrato de fadrozol, acetato de medroxiprogesterona, bicalutamida, acetato de leuprorelina, anastrozol, aminoglutetimida, bicalutamida androgénica y Fulvestrant.
- 35 Los ejemplos de los compuestos de platino incluyen carboplatino, cisplatino, nedaplatino y oxaliplatino.
- Los ejemplos de los anticuerpos anti-CD20 incluyen rituximab, ibritumomab, ibritumomab uxtan y ocrelizumab.
- Los ejemplos de los anticuerpos anti-CD52 incluyen alemtuzumab.
- 40 Los ejemplos de la formulación G-CSF incluyen pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim y nartograstim.
- Los ejemplos del agente de inducción de diferenciación para leucemia promielocítica aguda incluyen formulaciones de tamibaroteno, tretinoína y trióxido de arsénico.
- 45 Los ejemplos de los inhibidores de quinasa incluyen inhibidores de EGFR incluyendo clorhidrato de erlotinib, gefitinib, cetuximab y panitumumab; inhibidores de HER2 incluyendo lapatinib y trastuzumab; inhibidores de BCR-ABL incluyendo imatinib, dasatinib y nilotinib; inhibidores de multiquinasa incluyendo sunitinib, vandetanib, crizotinib y sorafenib.
- 50 Los ejemplos del inhibidor de topoisomerasa incluyen topotecán, tenipósido, irinotecán y sobuzoxano.
- Los ejemplos del inhibidor de aromatasa incluyen exemestano.
- 55 Los ejemplos de los otros agentes anticancerígenos incluyen L-asparaginasa, octreotida acetato, porfimer sódico, mitoxantrona acetato, aceglatona, ubenimex, mesilato de eribulina, cladribina, crestina, bexaroteno, denileucina diftotox, temozolomida, nelarabina, fludarabina, bevacizumab, pemetrexed, pentostatina, bortezomib, lenalidomida y folinato cálcico.
- 60 Los ejemplos del inmunosupresor incluyen azatioprina, ascomicina, everolimus, salazosulfapiridina, ciclosporina, ciclofosfamida, sirolimus, tacrosimus, bucillamina, metotrexato y leflunomida.
- 65 Los ejemplos del esteroide incluyen amcinonida, succinato de hidrocortisona sódica, succinato de prednisolona sódica, succinato de metilprednisolona sódica, ciclesonida, difluprednato, propionato de betametasona, dexametasona, deflazacort, triamcinolona, acetona de triamcinolona, halcinonida, palmitato de dexametasona, hidrocortisona, pivalato de flumetasona, acetato de butil prednisolona, budesonida, prasterona sulfato, furoato de mometasona, fluciclonida, acetónido de fluciclonida, fludrocortida, flunisolida, prednisolona, propionato de alclometasona, propionato de clobetasol, propionato de dexametasona, propionato de deprodona, propionato de

- fluticasona, propionato de beclometasona, betametasona, metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona sódica, fosfato sódico de dexametasona, fosfato de hidrocortisona sódica, fosfato de prednisolona sódica, valerato de diflucortolona, valerato de dexametasona, valerato de betametasona, valerato acetato de prednisolona, acetato de cortisona, acetato de diflorasona, acetato de dexametasona, acetato de triamcinolona, acetato de parametasona, acetato de halopredona, acetato de fludrocortisona, acetato de prednisolona, acetato de metilprednisolona, butirato de clobetasona, butirato de hidrocortisona, butirato propionato de hidrocortisona y butirato propionato de betametasona.
- 5
- Los ejemplos del fármaco antagonista de angiotensina II incluyen Losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán y telmisartán.
- 10
- Los ejemplos del inhibidor de enzima convertidora de la angiotensina incluyen alaceprilo, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de benazeprilo, captopril, trandolapril, perindopilo erbumina, maleato de enalapril y lisinopril.
- 15
- Los ejemplos de los fármacos antiplaquetarios incluyen dipiridamol e hidrato de clorhidrato de dilazep.
- Los ejemplos de los fármacos anticoagulantes incluyen warfarina y heparina.
- 20
- Los ejemplos de los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad incluyen D-penicilamina, actarit, auranofina, salazosulfapiridina, hidroxicloquina, bucillamina, metotrexato, leflunomida, lobenzarit sodio, aurotioglucosa y aurotiomalato de sodio.
- Los ejemplos de las prostaglandinas (que también se abrevian posteriormente en el presente documento como "PG") incluyen formulaciones de PGE1 (ejemplos: alprostadil alfadex, alprostadilo), formulaciones de PG12 (ejemplo: beraprost de sodio), agonistas del receptor de PG y antagonistas del receptor de PG. Los ejemplos del receptor de PG incluyen receptores de PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores de PGD (DP y CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI2 (IP) y receptores de TX (TP).
- 25
- Los ejemplos del inhibidor de prostaglandina sintasa incluyen salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piroxicam, piroxicam cinamato, zaltoprofeno y pranoprofeno.
- 30
- Los ejemplos del inhibidor de fosfodiesterasa incluyen rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), ONO-6126, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 e IC-485.
- 35
- Los ejemplos de la formulación anti-TNF- α incluyen anticuerpos anti-TNF- α , receptor de TNF- α soluble, anticuerpos antirreceptor de TNF- α y proteína de unión a TNF- α soluble, y particularmente infliximab y etanercept.
- 40
- Los ejemplos de la formulación anti-IL-1 incluyen anticuerpos anti-IL-1, receptor IL-1 soluble, anticuerpos anti-IL-1 Ra y/o anticuerpos antirreceptor IL-1, y particularmente anakinra.
- Los ejemplos de la formulación anti-IL-6 incluyen anticuerpos anti-IL-6, receptor de IL-6 soluble y anticuerpos antirreceptor de IL-6, y particularmente tocilizumab.
- 45
- Los ejemplos del inhibidor de citocina incluyen tosilatato de suplatast, T-614, SR-31747 y sonatimod.
- 50
- Los ejemplos del inhibidor de HMG-CoA reductasa incluyen atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- Los ejemplos del derivado de tiazolidina incluyen pioglitazona, ciglitazona, rosiglitazona y troglitazona.
- 55
- El compuesto de la presente invención se administra habitualmente por vía sistémica o local, mediante administración oral o parenteral. Los ejemplos de agentes orales incluyen medicinas líquidas para uso interno (por ejemplo, elixires, jarabes, agentes a base de agua farmacéuticamente aceptables, suspensiones y emulsiones) y una medicina sólida para uso interno (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales y comprimidos de disgregación oral), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina y microcápsulas), polvos, gránulos y grageas). Los ejemplos de agentes parenterales incluyen medicinas líquidas (por ejemplo, agentes de inyección (por ejemplo, agentes de inyección subcutánea, agentes de inyección intravenosa, agentes de inyección intramuscular, agentes de inyección intraperitoneal y agentes de goteo), colirios (por ejemplo, colirios acuosos (colirios acuosos, suspensiones de colirios acuosos, colirios viscosos y colirios solubilizados) y colirios no acuosos (por ejemplo, colirios no acuosos y suspensiones de colirios no acuosos)), agentes para uso externo (por ejemplo, ungüentos (ungüentos oftálmicos)) y gotas para los oídos. Estas formulaciones pueden ser agentes de liberación controlada tales como formulaciones de liberación rápida o
- 60
- 65

formulaciones de liberación sostenida. Estas formulaciones se pueden producir mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, mediante los métodos descritos en The Japanese Pharmacopoeia.

- 5 Las medicinas líquidas para uso interno como el agente oral se pueden producir mediante, por ejemplo, la disolución o suspensión de un principio activo en un diluyente generalmente usado (por ejemplo, agua purificada, etanol o un líquido de mezcla de los mismos). La medicina líquida puede incluir un agente humectante, un agente de suspensión, un agente edulcorante, un material saporífero, una sustancia aromática, un conservante y un agente de tampón.
- 10 Las medicinas sólidas para uso interno como el agente oral se formulan mediante, por ejemplo, el mezclado del ingrediente activo con, por ejemplo, un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona y aluminato metasilicato de magnesio), un disgregante (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), un estabilizante y un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico y ácido aspártico), y la formulación de acuerdo con métodos convencionales. Según sea necesario, el recubrimiento puede realizarse con un agente de recubrimiento (por ejemplo, azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa y ftalato de hidroxipropil metil celulosa), y se puede emplear un recubrimiento de dos o más capas.
- 15 Los agentes para uso externo como agentes parenterales se producen mediante métodos bien conocidos o prescripciones generalmente usadas. Por ejemplo, un ungüento se puede producir mediante la incorporación o fusión de un principio activo en el material de base. El material de base del ungüento se selecciona entre material bien conocido o material generalmente usado. Por ejemplo, un único material o una mezcla de dos o más de los materiales se seleccionan entre ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ésteres de adipato, ésteres de miristato, ésteres de palmitato, ésteres de estearato y ésteres de oleato), ceras (por ejemplo, cera de abejas, esperma de ballena y cerasina), tensioactivos (por ejemplo, ésteres de fosfato de polioxietilen alquil éter), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetoestearílico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada y parafina líquida), glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y aceite de trementina), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano y escualeno), agua, promotores de la absorción y anti-irritantes. Además, se pueden incluir un humectante, conservante, estabilizante, antioxidante y fragancia.
- 20 Los agentes de inyección como agentes parenterales incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y agentes de inyección sólidos que se van a disolver o suspender en un disolvente antes del uso. El agente de inyección se usa mediante, por ejemplo, disolución, suspensión o emulsión de un principio activo en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceites vegetales, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol, etanol y sus mezclas). Además, el agente de inyección puede contener un estabilizante, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico y Polysorbate 80 (marca registrada)), un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente calmante, un tampón y un conservante. Un agente de inyección de este tipo se produce esterilizando en la etapa final o empleando un proceso aséptico. Además, también es posible emplear un producto sólido aséptico tal como un producto liofilizado producido y esterilizado o disuelto en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes del uso.
- 25 Cuando el compuesto de la presente invención o agentes de combinación del compuesto de la presente invención y otros agentes se usan para los fines mencionados anteriormente, estos se administran habitualmente por vía sistémica o local, habitualmente mediante administración oral o parenteral. Las dosis que van a administrarse son diferentes dependiendo de la edad, el peso corporal, los síntomas, los efectos terapéuticos, el método de administración y el tiempo de tratamiento. Las dosis por persona adulta son, en general, de 1 ng a 1000 mg por dosis, una o varias veces por día, mediante administración oral, de 0,1 ng a 100 mg por dosis, una o varias veces por día, mediante administración parenteral, o administración continua de 1 a 24 horas por día por vía intravenosa. Por supuesto, como se ha mencionado anteriormente, las dosis que se van a usar varían dependiendo de diversas condiciones. Por lo tanto, en algunos casos pueden ser suficientes unas dosis más bajas que los intervalos especificados anteriormente, y en algunos casos son necesarias unas dosis más altas que los intervalos especificados anteriormente.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

[Ejemplos]

- 60 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con detalle con referencia a los Ejemplos mencionados posteriormente.

Los disolventes dados en paréntesis mostrados en separación cromatográfica y TLC indican, cada uno, el disolvente de elución o el disolvente de revelado usado, y la relación se expresa en relación por volumen. La descripción "NH sílice" representa que se usa la placa CHROMATOREX NH TLC (n.º de catálogo: 3800003) fabricada por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. La CL-EM/ELSD se realizó en las siguientes condiciones:

65

{Columna: Waters ACQUITY C₁₈ (diámetro de partícula: 1,7 x 10⁻⁶ m; longitud de columna: 30 x 2,1 mm de D.I.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %; fase móvil (B): solución de ácido fórmico al 0,1 %- acetonitrilo; gradiente (tasa de fase móvil (A): fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [0,1 min] 95:5; [1,2 min] 5:95; [1,4 min] 5:95; [1,41 min] 95:5; [1,5 min] 95:5; detector: UV (PDA), ELSD, EM}

5 Como alternativa, en lo que respecta a los compuestos descritos en los Ejemplos 10(1), 10(2), 10(3), 10(4), 15(1), 51, 51(1), 51(2), 51(3), 64, 68 y 131, La CL-EM/ELSD se realizó en las siguientes condiciones:

10 {Columna: Waters Xterra MS C₁₈ (diámetro de partícula: 5,0 x 10⁻⁶ m; longitud de columna: 50 x 4,6 mm de D.I.); caudal: 1,5 ml/min; temperatura de columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil (B): solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % - metanol; gradiente (tasa de fase móvil (A): fase móvil (B)): [0 min] 95:5; [1 min] 95:5; [4 min] 0:100; [4,5 min] 0:100; [4,51 min] 95:5; [6 min] 95:5; detector: UV (PDA), ELSD, EM}

15 La descripción en un paréntesis en los datos de RMN muestra un disolvente usado para medición.

El espectro de masas (EM) se obtuvo usando un Espectrómetro de Masas de Cuadrupolo mediante o bien el método de Ionización por Electro Pulverización (ESI) o bien el método de Ionización Química a Presión Atmosférica (APCI).

20 Los nombres de los compuestos usados en la presente memoria descriptiva se nombran usando ACD/Name (marca registrada) fabricado por Advanced Chemistry Development Inc., que es un programa informático para nombrar compuestos de acuerdo con la normativa de la IUPAC, o se nombran de acuerdo con el método de denominación de la IUPAC.

25 **Ejemplo 1 (Referencia):**

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

30 En una atmósfera de argón, a una solución de tetrahidrofurano (THF) (40 ml) de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (5000 mg) (Número de Registro CAS: 123148-78-7), se añadió hidruro sódico (55 % en aceite mineral) (858 mg). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió yodometano (1,33 ml) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (5386 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,84 (acetato de etilo);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,81, 7,97, 8,63.

40 **Ejemplo 2 (Referencia):**

4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)anilina

45 En una atmósfera de argón, a una solución de 1,4-dioxano (200 ml) del compuesto (10 g) producido en el Ejemplo 1, se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (9,0 g), solución acuosa de fosfato potásico 2 mol/l (50 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,9 g). La mezcla se agitó a una temperatura de baño (90 °C) durante 14 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (8,8 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 CCF: Rf 0,70 (acetato de etilo);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,85, 5,15, 6,60, 7,13, 7,61, 8,60.

55 **Ejemplo 3 (Referencia):**

5-(4-aminofenil)-7-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-4-amina

60 En una atmósfera de argón, a una solución de DMF (70 ml) del compuesto (9,2 g) producido en el Ejemplo 2, se añadió azida sódica (4,6 g). La mezcla se agitó a una temperatura de baño (80 °C) durante cuatro horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se suspendió en agua (3 ml) y THF (110 ml), y se añadió trimetilfosfina 1 mol/l en solución de THF (106 ml) al mismo. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de baño (60 °C) durante tres horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 7:3 → 0:10) para obtener el compuesto del título (6,5 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol = 5:1); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,69, 5,17, 5,95, 6,64,

7,07, 8,09.

Ejemplo 4 (Referencia):

5 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo

A temperatura ambiente, 1,3-ciclohexanodiona (n.º de registro de CAS: 504-02-9) (13,25 g) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF) (200 ml), y terc-butoxi potasio (13,26 g) y (E)-2-ciano-3-etoxi-2-propenoato de etilo (n.º de registro de CAS: 94-05-3) (20,00 g) se añadieron a la misma. La mezcla se agitó durante 21 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió a la misma una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, y la mezcla se agitó. Acetato de etilo y agua se añadieron adicionalmente y se extrajo la capa orgánica. El extracto se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (23,62 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,35 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,37, 2,19, 2,61, 2,92, 4,36, 8,63.

Ejemplo 5 (Referencia):

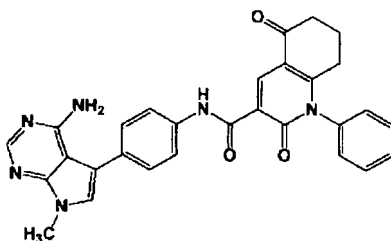
20 ácido 2,5-dioxo-1-fenilo -1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolina carboxílico

El compuesto (10,00 g) producido en el Ejemplo 4 se disolvió en etanol (200 ml) a temperatura ambiente, se añadió anilina (3,94 g) al mismo, y la mezcla se agitó durante seis horas. Los sólidos precipitados a partir de la solución de reacción se recogieron por filtración a través de un embudo de Kiriya y se lavaron con etanol. El residuo obtenido se secó a presión reducida a 60 °C para obtener el compuesto del título (4,01 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

25 CCF: Rf 0,37 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,11, 2,60, 7,25, 7,63, 9,21.

30 **Ejemplo 6:**

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolina-carboxamida



35 En una atmósfera de argón, a una solución de DMF (3 ml) del compuesto (50 g) producido en el Ejemplo 3 y el compuesto (75 g) producido en el Ejemplo 5, se añadieron HATU (95 mg) y DIPEA (0,10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (80 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,09-2,13, 2,54-2,64, 3,83, 5,09, 6,91, 7,26-7,35, 7,43, 7,62-7,69, 7,78, 8,33, 9,34, 11,45.

45 **Ejemplo 6(1) a 6(15)**

El compuesto producido en el Ejemplo 3 y los derivados de ácido carboxílico correspondientes en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

Ejemplo 6(1): N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

55 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,09-2,11, 2,54-2,63, 3,80, 5,08, 6,91, 7,27-7,37, 7,42, 7,77, 8,33, 9,32, 11,36.

Ejemplo 6(2):

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(3-fluorobencil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,11-2,24, 2,60, 2,96, 3,84, 5,10, 5,50, 6,86-6,97, 7,02-7,11, 7,33-7,42, 7,46, 7,71, 8,35, 9,31, 11,58.

Ejemplo 6(3):

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

15 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,95-2,23, 2,52-2,64, 3,19-3,27, 3,74, 4,37-4,65, 5,13-5,30, 5,92, 7,25-7,45, 7,68-7,82, 8,15, 8,91, 11,41.

Ejemplo 6(4):

20 trifluoroacetato de N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(ciclopropilmetil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);
 25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,24-1,31, 2,15, 2,57-2,59, 3,25, 3,84, 4,20, 7,47, 7,59, 7,86, 8,41, 8,87, 11,77.

Ejemplo 6(5):

30 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,84 minutos);
 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26, 2,03-2,15, 2,50-2,64, 4,21, 5,22, 7,02, 7,24-7,26, 7,27-7,29, 7,36-7,46, 7,56-7,67, 8,30, 8,68, 11,84.

Ejemplo 6(6):

40 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
 45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,70-2,05, 2,63, 2,73, 3,83, 5,09, 6,91, 7,24-7,30, 7,38-7,45, 7,60-7,80, 8,33, 9,29, 11,42.

Ejemplo 6(7):

45 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-ciclobutil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,61 (acetato de etilo:metanol: agua amoniacal al 28 % = 9:1:0,5);
 50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,78-2,25, 2,47-2,64, 2,87-3,05, 3,84, 4,76-4,90, 5,10, 6,94, 7,46, 7,86, 8,34, 9,16, 11,63.

Ejemplo 6(8):

55 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,71 (acetato de etilo:metanol: agua amoniacal al 28 % = 9:1:0,5);
 60 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,22, 1,92, 2,54, 3,83, 5,08, 6,91, 7,19-7,37, 7,42, 7,58-7,70, 7,78, 8,33, 9,34, 11,46.

Ejemplo 6(9):

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(3-hidroxi-3-metil-2-butanil)-2,5-dioxo-1, 2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

65 CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol: agua amoniacal al 28 % = 9:1:0,5);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,15, 1,41, 1,66, 2,22-2,33, 2,60-2,67, 2,94-3,15, 3,85, 4,44-4,54, 5,10, 5,57, 6,95, 7,48, 7,84,

8,34, 9,30, 11,39.

Ejemplo 6(10):

5 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(4,4-difluorociclohexil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol: agua amoniacal al 28 % = 9:1:0,5);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,93, 2,01-2,22, 2,49-2,60, 2,83-3,03, 3,19-3,28, 3,73, 4,40-4,63, 6,00-6,20, 7,30, 7,43, 7,81, 8,14, 8,82, 11,58.

Ejemplo 6(11):

15 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-(3-pentanil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,19 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,89, 1,95-2,12, 2,17-2,28, 2,36-2,53, 2,60, 3,03, 3,84, 4,10-4,24, 5,10, 6,94, 7,46, 7,85, 8,34, 9,22, 11,70.

Ejemplo 6(12):

25 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,35-0,44, 0,50-0,60, 2,40, 2,47, 3,83, 5,10, 6,91, 7,22-7,28, 7,42, 7,58-7,69, 7,78, 8,33, 9,36, 11,43.

Ejemplo 6(13):

35 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxamida

CCF: Rf 0,43 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,61-1,83, 2,60-2,77, 3,72, 6,15, 7,30, 7,41, 7,48, 7,52-7,68, 7,79, 8,15, 8,78, 11,61.

Ejemplo 6(14):

40 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,78 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,27, 3,83, 5,09, 6,92, 7,39-7,46, 7,50-7,61, 7,79-7,84, 8,34, 8,64, 12,09.

Ejemplo 6(15):

45 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridin-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,03, 2,83, 3,82, 5,07, 6,27, 6,89, 7,24, 7,39, 7,53, 7,60, 7,74, 8,33, 12,06.

Ejemplo 7 (Referencia):

55 4-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (n.º de registro de CAS: 2446-83-5) (500 mg) en THF (25 ml), se añadió trifenilfosfina (700 mg) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Después, 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (n.º de registro de CAS: 109384-19-2) (360 mg) se añadió a la misma, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 30:70) para obtener el compuesto del título (450 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

60 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,49, 1,80-2,10, 2,87-2,99, 4,25-4,40, 4,83-4,97, 7,42, 8,60.

65

Ejemplo 8 (Referencia):

trifluoroacetato de 4-cloro-5-yodo-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (10,0 ml) a una solución de diclorometano (70,0 ml) del compuesto (2 g) producido en el Ejemplo 7. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El disolvente se retiró por destilación a vacío para obtener el compuesto del título. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación.

EM (M+H): 363.

10

Ejemplo 9 (Referencia):

4-cloro-5-yodo-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 15 El compuesto (2 g) producido en el Ejemplo 8 se hizo reaccionar con triacetoxiborohidruro sódico (4,5 g) en una solución de formaldehído (60,0 ml) a temperatura ambiente durante tres horas para obtener el compuesto del título (1,4 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,98-2,13, 2,14-2,27, 2,36, 2,96-3,08, 4,66-4,81, 7,45, 8,60.

20

Ejemplo 10:

N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

25

El compuesto (1,4 g) producido en el Ejemplo 9, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (25 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,57 minutos);

- 30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,01-2,14, 2,20-2,29, 2,35, 2,53-2,63, 3,01, 4,67-4,76, 5,08, 7,02, 7,25-7,34, 7,42, 7,60-7,69, 7,60-7,69, 7,79, 8,31, 9,33, 11,42.

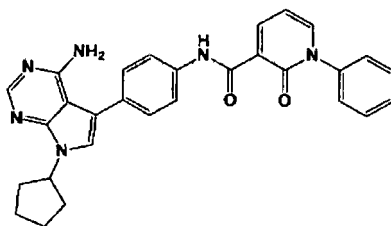
Ejemplo 10(1) a 10(15):

- 35 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo o el derivado de alcohol correspondiente en su lugar, y un derivado de ácido carboxílico en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 7 → Ejemplo 10 o el procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 10 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

40

Ejemplo 10(1):

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenilo -1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida



45

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,43 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,62-1,75, 1,88-1,92, 2,09-2,11, 5,05-5,09, 6,06, 6,73, 7,40, 7,46, 7,53-7,60, 7,79, 8,11-8,13, 8,60, 12,03.

50

Ejemplo 10(2):

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

55

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,43 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,62-1,75, 1,88-1,92, 2,09-2,11, 5,05-5,09, 6,06, 6,73, 7,40, 7,46, 7,53-7,60, 7,79, 8,11-8,13, 8,60, 12,03.

Ejemplo 10(3):

N-{4-[4-amino-7-(3-oxetanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

- 5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 3,91 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,96-5,04, 5,84-5,91, 6,11, 6,73, 7,47-7,61, 7,73, 7,81, 8,11-8,14, 8,31, 8,60, 12,04.

Ejemplo 10(4):

- 10 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-3-pirrolidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 3,60 minutos);

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,95-1,99, 2,31, 2,26-2,39, 2,67-2,76, 2,92-2,95, 5,34-5,36, 6,08, 6,72, 7,42-7,58, 7,78-7,81, 7,92, 8,11, 8,12, 8,59, 12,05.

Ejemplo 10(5):

- 20 N-(4-{4-amino-7-[(3S)-tetrahidro-3-furanil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,17-2,21, 2,52-2,62, 3,90-3,96, 4,02-4,09, 4,17-4,22, 5,10, 5,55-5,60, 6,61, 7,10, 7,41-7,45, 7,54-7,59, 7,65, 7,82, 8,31, 8,77, 11,97.

Ejemplo 10(6):

- 30 N-(4-{4-amino-7-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenilo)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

- 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,17-2,21, 2,52-2,62, 3,90-3,96, 4,02-4,09, 4,17-4,22, 5,10, 5,55-5,60, 7,10, 7,41-7,45, 7,54-7,59, 7,65, 7,82, 8,31, 8,77, 11,97.

Ejemplo 10(7):

- 40 N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,88 minutos);

- 45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,44-1,82, 2,20-2,32, 4,78, 4,96-5,21, 6,61, 6,90, 7,55-7,80, 8,30, 8,76, 11,99.

Ejemplo 10(8):

- 45 N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridin-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,87 minutos);

- 50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,72-1,96, 2,16-2,31, 4,98, 5,16-5,26, 6,62, 7,10, 7,35-7,44, 7,51-7,62, 7,65, 7,86, 8,32, 8,75, 12,06.

Ejemplo 10(9):

- 55 N-(4-{4-amino-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

- 60 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,30, 2,47, 2,60, 2,80, 4,33, 5,08, 6,62, 7,03, 7,41-7,43, 7,54-7,64, 7,65, 7,82, 8,31, 8,77, 11,96.

Ejemplo 10(10):

- 60 N-{4-[4-amino-7-(1,1-dióxido tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

- 65 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,23-2,26, 2,57-2,67, 3,16-3,19, 3,51-3,60, 5,00-5,06, 6,12, 6,73, 7,46-7,61, 7,79, 8,11, 8,16, 8,60, 12,03.

Ejemplo 10(11):

N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,53 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,01-2,17, 2,17-2,32, 2,36, 2,97-3,08, 4,68-4,81, 5,08, 6,61, 7,03, 7,42-7,45, 7,52-7,66, 7,82, 8,32, 8,77, 11,96.

Ejemplo 10(12):

N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

15 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,59 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,09-2,19, 2,20-2,35, 2,37, 2,54-2,63, 3,03, 4,69-4,79, 5,11, 7,03, 7,27-7,37, 7,43, 7,78, 8,30, 9,33, 11,37.

Ejemplo 10(13):

N-{4-[4-amino-7-(2-oxaspiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

20 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);
 25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,63-2,71, 2,89-2,96, 4,73, 4,86, 5,05-5,16, 6,17, 7,01, 7,41-7,44, 7,54-7,66, 7,81-7,83, 8,29, 8,77, 11,97.

Ejemplo 10(14):

N-{4-[4-amino-7-(2-metil-2-azaespiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

30 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,56 minutos);
 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,37, 2,56-2,64, 2,77-2,82, 3,35, 3,46, 5,14-5,19, 6,61, 7,05, 7,41-7,44, 7,53-7,82, 7,82, 8,29, 8,75, 11,97.

Ejemplo 10(15):

N-4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

40 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,55 minutos);
 45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,04, 2,07-2,20, 2,29-2,40, 2,43, 2,82, 3,01-3,18, 4,68-4,83, 5,11, 6,28, 7,01, 7,21-7,25, 7,38, 7,51-7,57, 7,57-7,64, 7,75, 8,29, 11,98.

Ejemplo 11 (Referencia):

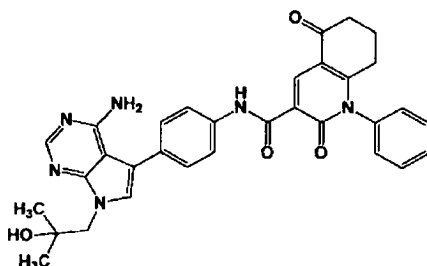
1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-2-metil-2-propanol

50 A una solución de DMF (10,0 ml) de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg), se añadieron carbonato de cesio (1,7 g) y dimetildioxirano (n.º de registro de CAS: 74087-85-7) (0,2 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante tres horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y se filtró. El precipitado obtenido por filtración se secó para obtener el compuesto del título (460 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,23, 2,35, 4,25, 7,55, 8,60.

Ejemplo 12:

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

60



El compuesto producido en el Ejemplo 11, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (25 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,24, 2,03-2,17, 2,49-2,64, 4,20, 5,16, 6,95, 7,28, 7,43, 7,55-7,68, 7,79, 8,28, 9,34, 11,44.

Ejemplo 12(1) a 12(22)

El compuesto producido en el Ejemplo 11, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina o el derivado de anilina correspondiente en su lugar y el compuesto producido en el Ejemplo 5 o el derivado de ácido carboxílico correspondiente en su lugar se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 12 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

Ejemplo 12(1):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,79 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,69-0,75, 0,95-1,02, 1,19, 1,87-1,96, 4,20, 7,25, 7,45-7,63, 7,76-7,81, 8,13, 8,45.

Ejemplo 12(2):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-fluorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,77 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25, 2,06-2,17, 2,51-2,66, 4,21, 4,56, 5,05, 7,04, 7,27-7,30, 7,32-7,38, 7,42, 7,59-7,70, 7,83, 8,29, 9,33, 11,54.

Ejemplo 12(3):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,77 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 1,95-2,40, 2,47-2,57, 4,40, 4,81, 6,17, 7,29-7,38, 7,45-7,49, 7,55-7,66, 8,13, 8,55, 8,97, 11,81.

Ejemplo 12(4):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-clorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,74 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,24, 2,05-2,14, 2,52-2,63, 4,21, 4,52, 4,92, 7,00, 7,25-7,28, 7,35, 7,59-7,69, 7,98, 8,28, 9,33, 11,41.

Ejemplo 12(5):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-metilfenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,24, 2,04-2,17, 2,22, 2,49-2,68, 4,21, 4,61, 4,90, 6,84, 7,24-7,30, 7,56-7,72, 8,26, 9,34,

11,41.

Ejemplo 12(6):

5 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-clorofenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 minutos);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,25, 2,04-2,15, 2,51-2,56, 2,57-2,65, 4,21, 5,17, 7,01, 7,27-7,30, 7,41, 7,50-7,52, 7,59-7,67, 8,29, 8,70, 9,34, 11,76.

Ejemplo 12(7):

15 trifluoroacetato de N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,10, 4,18, 6,74, 7,45-7,49, 7,51-7,62, 7,84, 8,13, 8,39, 8,60, 12,08.

Ejemplo 12(8):

20 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-fluorobencil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

25 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,26, 2,21-2,23, 2,60, 2,97, 4,21, 4,59, 5,15, 5,50, 6,86-6,97, 6,98, 7,01-7,10, 7,33-7,42, 7,47, 7,85, 8,29, 9,31, 11,59.

Ejemplo 12(9):

30 trifluoroacetato de N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-etil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,10, 1,32, 2,14, 2,55, 3,19, 4,18, 4,21-4,30, 7,48, 7,52, 7,87, 8,40, 8,85, 11,81.

Ejemplo 12(10):

40 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 1,96-2,12, 2,45-2,62, 4,14, 4,88, 6,13, 7,31, 7,46-7,62, 7,85, 8,17, 8,99, 11,54.

Ejemplo 12(11):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-ciclobutil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

50 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,71-1,98, 2,01-2,10, 2,39-2,58, 2,79-2,95, 3,08-3,20, 4,15, 4,89, 5,01, 6,14, 7,33, 7,50, 7,86, 8,17, 8,83, 11,68.

Ejemplo 12(12):

55 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(ciclopropilmetil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,46-0,63, 1,12, 2,11-2,25, 2,51-2,64, 3,29, 4,15, 4,24, 4,89, 6,15, 7,33, 7,50, 7,87, 8,17, 8,90, 11,79.

Ejemplo 12(13):

65 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-hidroxi-3-metil-2-butanil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,62 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,17, 1,63, 2,08-2,22, 2,45-2,64, 3,21-3,37, 4,15, 4,65, 4,89, 5,28, 6,15, 7,33, 7,50, 7,89, 8,17, 8,91, 11,53.

5 **Ejemplo 12(14):**

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

10 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 1,70-1,95, 2,71, 2,75, 4,14, 4,88, 6,13, 7,31, 7,48, 7,54-7,74, 7,84, 8,17, 8,95, 11,54.

Ejemplo 12(15):

15 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4,4-difluorociclohexil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,83-1,99, 2,08-2,25, 2,44-2,62, 2,88-3,07, 3,11-3,25, 4,15, 4,58, 4,89, 6,14, 7,33, 7,49, 7,87, 8,17, 8,88, 11,65.

Ejemplo 12(16):

25 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-(3-pentanil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,87, 1,12, 1,92-2,08, 2,09-2,22, 2,28-2,45, 2,50-2,61, 4,15, 4,44, 4,89, 6,14, 7,33, 7,50, 7,86, 8,17, 8,92, 11,75.

Ejemplo 12(17):

35 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,62 minutos);

40 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12, 1,70-1,82, 2,08-2,22, 2,46-2,60, 2,86-3,09, 3,23-3,33, 3,47-3,60, 3,95-4,08, 4,15, 4,59-4,78, 4,89, 6,14, 7,33, 7,50, 7,88, 8,17, 8,88, 11,73.

40 **Ejemplo 12(18):**

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

45 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,77 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 1,18, 1,84-1,98, 2,45-2,60, 4,14, 4,88, 6,13, 7,31, 7,48, 7,56-7,70, 7,85, 8,17, 9,00, 11,60.

Ejemplo 12(19):

50 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 1,66-1,90, 2,62-2,81, 4,14, 4,87, 6,13, 7,31, 7,47, 7,52-7,71, 7,84, 8,16, 8,83, 11,66.

Ejemplo 12(20):

60 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,74 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,39-0,49, 1,11, 2,47, 2,51, 4,14, 4,88, 6,12, 7,31, 7,47-7,69, 7,85, 8,17, 9,03, 11,56.

65

Ejemplo 12(21):

trifluoroacetato de N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-ciclopropil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,92-1,00, 1,10, 1,22-1,31, 2,09, 2,42-2,60, 3,10-3,21, 3,29, 4,17, 7,45-7,54, 7,86, 8,36, 8,79, 11,75.

Ejemplo 12(22):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

15 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 2,10-2,28, 2,53-2,65, 3,17-3,58, 4,14, 4,42-4,53, 4,55-4,70, 4,88, 5,26-5,36, 5,74-5,90, 6,00-6,20, 7,28-7,52, 7,73-7,83, 8,16, 8,94, 11,45.

Ejemplo 13 (Referencia):

20 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)ciclopentanol

Ciclopentano 1,3-diol (n.º de registro de CAS: 59719-74-3) y 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 7 para obtener el compuesto del título (530 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,75-1,82, 1,94-2,01, 2,16-2,21, 2,36-2,43, 4,25-4,29, 4,98, 5,26-5,30, 8,14, 8,63.

Ejemplo 14 (Referencia):

30 4-cloro-7-(3-fluorociclopentil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,3 ml) a una solución de diclorometano (25 ml) del compuesto producido en el Ejemplo 13 (470 mg) a -5 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 100:40) para obtener el compuesto del título (368 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,98-2,06, 2,09-2,43, 2,45-2,53, 2,53-2,64, 5,28-5,32, 5,35-5,44, 7,38, 8,61.

Ejemplo 15:

45 N-{5-[4-amino-7-(3-fluorociclopentil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 14, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina y el compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (7,3 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 CCF: Rf 0,39 (acetato de etilo);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,08, 2,22-2,51, 2,63, 5,21, 5,43, 6,96, 7,24, 7,60, 7,80, 8,29, 8,38, 8,44, 9,31, 11,90.

Ejemplo 15(1):

55 N-{4-[4-amino-7-(3-fluorociclopentil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridina-carboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 14, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 15 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

60 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,15 minutos);

65 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,88-2,01, 2,24-2,43, 5,23-5,43, 6,28, 6,72, 7,44-7,60, 7,79, 8,11, 8,13, 8,59, 12,03.

Ejemplo 16:

N-[4-(4-amino-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

5 5-(4-aminofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 3 y el compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (178 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

10 CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ -0,03, 0,93, 2,11, 2,59, 3,57, 5,10, 5,59, 7,07, 7,27, 7,44, 7,64, 7,78, 8,32, 9,33, 11,43.

Ejemplo 17:

15 N-[4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

En una atmósfera de argón, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución de diclorometano (2 ml) del compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo 16. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadió agua amoniacal al 28 % (2 ml) a la misma y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 7:3) para obtener el compuesto del título (81,9 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,98, 2,45, 6,00, 7,21, 7,44, 7,64, 7,78, 8,08, 8,94, 11,50, 11,75.

25 **Ejemplo 18 (Referencia):** 3-amino-3-oxopropanoato de etilo

Anilina (3,1 g), 4-dimetilaminopiridina (0,61 g), trietilamina (5,1 ml) y diclorometano (25 ml) se añadieron en un matraz en forma de berenjena de diámetro 3 de 300 ml y, después, una solución de diclorometano (25 ml) de cloruro de etil malonilo (5,0 g) se añadió gota a gota durante 20 minutos. La solución resultante se agitó tal cual durante 30 minutos, y después se añadió agua a la misma y el diclorometano se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada secuencialmente en este orden y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para obtener el compuesto del título (5,8 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,50 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,32, 3,47, 4,26, 7,13, 7,35, 7,55, 9,22.

Ejemplo 19 (Referencia):

ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxílico

45 El compuesto (5,8 g) producido en el Ejemplo 18, (E)-4-metoxi-3-buten-2-ona (3,1 g), solución de etóxido sódico al 20 % - etanol (11,4 g) y metanol (30 ml) se añadieron en un matraz en forma de berenjena de 200 ml. La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 16 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Después, se añadieron solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (30 ml) y metanol (30 ml) al residuo obtenido. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, se lavó con acetato de etilo, y se hizo que la capa de agua tuviera un pH = 3 a 4 con ácido clorhídrico 5 N. El polvo precipitado se recogió por filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (3,0 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,15, 6,54, 7,24, 7,63, 8,51, 14,0.

Ejemplo 20 (Referencia):

6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxilato de metilo

60 El compuesto (2,9g) producido en el Ejemplo 19, metanol (29 ml), acetato de etilo (29 ml) y trimetilsilil diazometano se añadieron en un matraz en forma de berenjena de 200 ml. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,9 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,34 (acetato de etilo);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,04, 3,88, 6,22, 7,18, 7,50, 8,20.

65

Ejemplo 21 (Referencia):

5-bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridina carboxilato de metilo

- 5 El compuesto (2 g) producido en el Ejemplo 20, N-bromosuccinimida (3,1 g), peróxido de benzoílo (40 mg) y tetracloruro de carbono (36 ml) se añadieron en un matraz en forma de berenjena de 100 ml. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante seis horas. La temperatura se devolvió a temperatura ambiente. Después, el precipitado se retiró de la solución de reacción, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo resultante se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (2,9 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
- 10 CCF: Rf 0,29 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,89, 4,14, 7,29, 7,54, 8,33.

Ejemplo 22 (Referencia):

- 15 6-[(bis[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil)amino]metil]-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridina carboxilato de metilo

- El compuesto (2,5 g) producido en el Ejemplo 21, imidodicarbonato de di-terc-butilo (Boc₂NH) (1,6 g), carbonato potásico (1,7 g) y DMF (30 ml) se añadieron en un matraz en forma de berenjena de 100 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, y se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y después una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Por lo tanto, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para obtener el compuesto del título (2,9 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: Rf 0,40 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,40, 3,88, 4,67, 7,20, 7,47, 8,34.

Ejemplo 23 (Referencia):

- 30 ácido 6-[(bis [(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil)amino]metil]-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxílico

- El compuesto (2,9 g) producido en el Ejemplo 22, solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (14 ml) y metanol (14 ml) se añadieron en un matraz en forma de berenjena de 100 ml. La mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N. El polvo precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (2,3 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
- 35 CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,42, 4,69, 7,26, 7,59, 8,67, 13,77.

Ejemplo 24 (Referencia):

- 40 [(5-[[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]carbamoil]-3-bromo-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-2-piridinil)metil]imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo)

- En una atmósfera de argón, al compuesto (656 mg) producido en el Ejemplo 3 usando 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y una solución de DMF (3 ml) del compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo 23, se añadieron HATU (620 mg) y DIPEA (0,54 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una solución acuosa de bicarbonato sódico se añadió a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener el compuesto del título (850 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
- 45 CCF: Rf 0,25 (hexano : acetato de etilo = 3:7);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,43, 3,83, 5,07, 6,91, 7,23-7,34, 7,41, 7,51-7,64, 7,77, 8,33, 8,80.

Ejemplo 25:

- 55 6-(aminometil)-N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

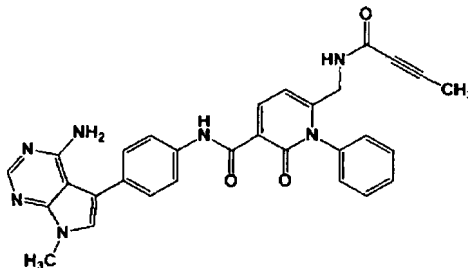
- En una atmósfera de argón, se añadieron una solución de THF : etanol : DMF (100 ml, 1:1:1) del compuesto (850 mg) producido en el Ejemplo 24, ácido clorhídrico 5 M (20 ml) e hidróxido de paladio (1,4 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante seis horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (340 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
- 60 CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo:metanol = 8:2);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,62, 3,82, 6,95, 7,40, 7,45, 7,60-7,86, 8,62, 8,88, 11,87.

65

Ejemplo 26:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-il)fenil]-6-[(2-butinoilamino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5



En una atmósfera de argón, se añadieron 2-butinoato (0,034 ml), HATU (159 mg), DIPEA (0,14 ml) a una solución de DMF (1,5 ml) del compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo 25, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una solución acuosa de dicarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 80:20, NH sílice) para obtener el compuesto del título (23 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

10

15

CCF: Rf 0,25 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,98, 3,71, 3,82, 6,05, 6,57, 7,27, 7,40, 7,60, 7,75, 8,12, 8,57, 9,10, 11,88.

Ejemplo 27 (Referencia):

20

3-bromo-1-fenil-5-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona

3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (1,0 g), ácido fenilbórico (1,1 g), diacetoxi cobre (II) (1,5 g), piridina (5,0 ml) y tamices moleculares de 4 Å (1,0 g) se añadieron a diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de oxígeno. La solución de reacción se filtró a través de celite para retirar el sólido insoluble, seguido de dilución mediante la adición de diclorometano (30 ml). La capa orgánica se aclaró con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 25:75) para obtener el compuesto del título (1,1 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,36-7,39, 7,48-7,53, 7,75-7,77, 7,94.

25

30

Ejemplo 28 (Referencia):

35

2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxilato de metilo

El compuesto (250 mg) producido en el Ejemplo 27 se disolvió en un disolvente mixto de DMF (8,0 ml) y metanol (8,0 ml), el interior del recipiente de reacción se sometió a desaireación en una atmósfera de nitrógeno durante diez minutos. Acetato de paladio (II) (36 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (88 mg) y trietilamina (0,33 ml) se añadieron al mismo. La mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (100 psi) a 90 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite para retirar el sólido insoluble, seguido de dilución con diclorometano. La solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico, y se sometió a filtración. Después, el disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título (140 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación.

40

45

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,39, 7,33-7,41, 7,45-7,58, 7,93-7,97, 8,35.

Ejemplo 29 (Referencia):

50

ácido 2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxílico

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 28 se disolvió en THF (2 ml) y se añadió trimetilsilanolato sódico (38 mg) al mismo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se filtró y el precipitado obtenido se lavó con THF para obtener el compuesto del título (45 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación.

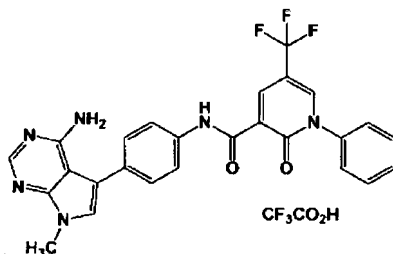
55

EM (M+H): 284.

Ejemplo 30:

trifluoroacetato de N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5



El compuesto (21 mg) producido en el Ejemplo 3 y el compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 29 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 y se purificó por cromatografía de fase inversa (un disolvente mixto de ácido trifluoroacético y acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (40 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

10

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,83 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,83, 7,44-7,49, 7,57-7,62, 7,85, 8,41, 8,63, 8,76-8,79, 11,67.

15 **Ejemplo 30(1) a 30(6)**

4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina o el derivado de ácido borónico correspondiente en su lugar y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 29 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 3 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

20

Ejemplo 30(1):

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridina-carboxamida

25

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,79 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,18, 3,84, 5,10, 6,45, 6,55, 6,94, 7,31-7,38, 7,39-7,44, 7,46, 7,86, 8,35, 8,61, 12,20.

30 **Ejemplo 30(2):**

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

30

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 minutos);

35

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,80, 3,86, 5,01, 6,43, 6,58, 6,98, 7,32-7,46, 7,83, 8,36, 8,45, 8,51, 8,58, 12,72.

40 **Ejemplo 30(3):**

N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

40

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,66-0,71, 0,94-1,00, 1,25, 1,77-1,86, 4,21, 4,38, 5,06, 7,01, 7,39-7,57, 7,82, 8,30, 8,41-8,45, 8,51, 12,54.

45

Ejemplo 30(4):

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

50

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,89 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,53-0,59, 0,84-0,92, 1,65-1,70, 1,80, 3,84, 5,09, 6,55, 6,94, 7,23, 7,32-7,43, 7,46, 7,86, 8,34, 8,35, 12,33.

55 **Ejemplo 30(5):**

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,89 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,52-0,59, 0,85-0,91, 1,64-1,72, 1,79, 3,86, 5,00, 6,58, 6,99, 7,25, 7,34-7,44, 7,83, 8,31, 8,37, 8,45, 8,51, 12,86.

5 **Ejemplo 30(6):**

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(3-fluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 minutos);

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,84, 5,09, 5,27, 6,53, 6,93, 7,07, 7,36, 7,46, 7,59, 7,84, 8,34, 8,67, 12,02.

Ejemplo 31:

15 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-hidroxi-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 6 se disolvió en THF (10 ml), y una solución de THF 1 mol/l (0,45 ml) de hidruro de litio y aluminio se añadió al mismo mientras la mezcla se agitaba a 0 °C durante tres horas. Posteriormente, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución acuosa de tartrato sódico se añadió a la solución de reacción, y la capa de agua se extrajo con solución de diclorometano que contiene metanol al 10 % tres veces. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico y se filtró.

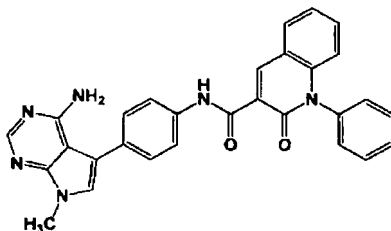
20 Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con acetonitrilo y metanol para obtener el compuesto del título (11 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

25 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,69-1,79, 1,85-1,92, 2,17-2,27, 3,83, 4,85, 5,08, 6,90, 7,19-7,40, 7,41, 7,57-7,62, 7,79, 8,33, 8,81, 11,85.

Ejemplo 32:

30 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolinacarboxamida



35 El compuesto producido en el Ejemplo 3, ácido fenilbórico y 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (n.º de registro de CAS: 85870-47-9) en lugar de 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 → Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (39 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,84 minutos);

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,73, 6,07, 6,63, 7,30, 7,39-7,48, 7,60-7,71, 7,84, 8,15, 8,17, 9,15, 11,98.

Ejemplo 33 (Referencia):

45 2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxilato de metilo

A una solución de metanol (10 ml) de ácido 2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxílico (n.º de registro de CAS: 64500-54-5) (1,0 g), se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La temperatura se devolvió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se diluyó con una solución mixta saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo (1:1), y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico. Después de su filtración y concentración, se obtuvo el compuesto del título (0,75 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,67, 2,42-2,54, 3,27-3,29, 3,71, 7,82, 11,79.

55 **Ejemplo 34:**

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2, 5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 33 se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo 32 para obtener el compuesto del título (30 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,84 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,77-1,81, 2,23, 2,72, 3,83, 5,08, 6,90, 7,39-7,42, 7,59, 7,58-7,61, 7,79, 8,33, 8,51, 12,00.

5

Ejemplo 35 (Referencia):

2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

10 2-amino-3-formilpiridina (n.º de registro de CAS: 7521-41-7) (1,0 g) se disolvió en etanol (20 ml) y se añadieron malonato de dietilo (3,4 ml), piperidina (2,4 ml) y ácido acético (0,052 ml) al mismo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después el disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (1,5 g) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,43, 4,45, 7,26-7,29, 8,04, 8,47, 8,87, 12,24.

Ejemplo 36 (Referencia):

2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etilo

20

El compuesto producido en el Ejemplo 35 se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (540 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,40, 4,42, 7,20, 7,27-7,28, 7,47-7,51, 7,54-7,59, 8,02, 8,47, 8,53.

Ejemplo 37 (Referencia):

ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

30 El compuesto producido en el Ejemplo 36 se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 para obtener el compuesto del título (400 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

EM (M+H): 267

Ejemplo 38:

35 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 3 y el compuesto producido en el Ejemplo 37 se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (100 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,83, 5,09, 6,93, 7,31-7,35, 7,46, 7,68-7,57, 7,83, 8,21, 8,34, 8,62, 9,14, 11,85.

Ejemplo 38(1):

45 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 37, el compuesto producido en el Ejemplo 11 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25, 4,21, 4,55, 5,15, 6,97, 7,32-7,35, 7,47, 7,57-7,68, 7,84, 8,20, 8,29, 8,61, 9,14, 11,86.

Ejemplo 39:

55 N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 3 y 4-amino-3-formilpiridina en lugar de 2-amino-3-formilpiridina se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 35 → Ejemplo 27 → Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (45 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

60 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,69 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,84, 5,08, 6,63, 6,93, 7,34, 7,46, 7,64-7,73, 7,82, 8,34, 8,55, 9,10, 9,24, 11,65.

Ejemplo 39(1):

65 N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 39, el compuesto producido en el Ejemplo 11 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,08, 4,12, 4,85, 6,12, 6,54, 7,29, 7,46-7,53, 7,62-7,73, 7,86, 8,14, 8,55, 9,24, 9,31, 11,69.

Ejemplo 40 (Referencia): 4-cloro-7-{cis-3-[(benciloxi)metil]ciclobutil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Trans-3-benciloximetilciclobutanol en lugar de 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se usó y se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 para obtener el compuesto del título (65 mg) que tiene los siguientes

10 valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,33-2,54, 2,62-2,70, 3,54, 4,58, 5,15-5,43, 7,29-7,41, 7,61, 8,58.

Ejemplo 41 (Referencia):

15 N-[4-(4-amino-7-{cis-3-[(benciloxi)metil]ciclobutil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

El compuesto producido en el Ejemplo 40, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 →

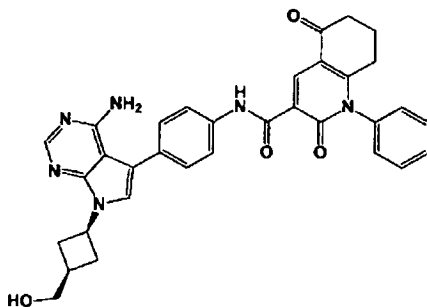
20 Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (110 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,04-2,12, 2,28-2,68, 3,54, 4,55, 5,06, 5,16-5,29, 7,14, 7,29-7,36, 7,40, 7,61-7,69, 7,78, 8,29, 9,34, 11,43.

Ejemplo 42:

25

N-[4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida



30

El compuesto producido en el Ejemplo 41 (110 mg) se suspendió en agua (0,1 ml) y se añadió ácido bromhídrico (5,0 ml) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y después se añadió una solución acuosa de carbonato sódico a la solución de reacción y se neutralizó la solución de reacción. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo, y después la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico. Tras la filtración, el disolvente se retiró por destilación por

35

concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título (60 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,07-2,15, 2,46-2,66, 3,74, 4,13, 5,04-5,15, 5,09, 7,06, 7,27-7,31, 7,42, 7,60-7,69, 7,79, 8,30, 9,34, 11,45.

Ejemplo 42(1) a 42(4)

El compuesto producido en el Ejemplo 40, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 41 → Ejemplo 42 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

45

Ejemplo 42(1):

50

N-[4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,95-2,05, 2,22-2,31, 2,26-2,55, 3,48, 4,56, 5,06-5,14, 6,04, 7,45-7,58, 7,80, 8,12, 8,95, 11,49.

Ejemplo 42(2):

N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-ciclopropil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,65 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,92-1,01, 1,40-1,49, 2,17-2,27, 2,43-2,71, 2,98-3,07, 3,24, 3,75, 5,07-5,15, 5,47, 7,13, 7,55, 7,85, 9,17, 11,61.

Ejemplo 42(3):

N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-metil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

15 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 2,21-2,38, 2,58-2,62, 3,16, 3,64, 3,72, 5,11-5,16, 7,43, 7,52, 7,80, 8,13, 9,04.

Ejemplo 42(4):

20 N-(4-[4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-etil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,65 minutos);
 25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,44, 2,23-2,31, 2,43-2,53, 2,55-2,70, 3,08, 3,75, 4,25-4,30, 5,07-5,11, 7,08, 7,47, 7,85, 8,31, 9,22, 11,70.

Ejemplo 43 (Referencia):

30 5-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-piridina-2-amina

En una atmósfera de argón, a una solución de 1,4-dioxano (20 ml) del compuesto (2 g) producido en el Ejemplo 1, se añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (1,8 g), solución acuosa de fosfato potásico 2 mol/l (10 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (394 mg). La mezcla resultante se agitó a una temperatura de baño (90 °C) durante 14 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (873 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,11 (acetato de etilo);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,86, 6,00, 6,49, 7,49, 7,71, 7,99, 8,62.

Ejemplo 44 (Referencia):

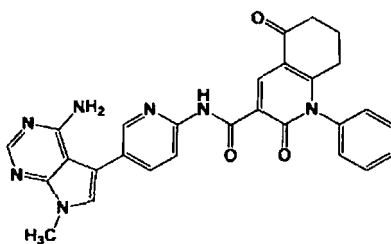
45 N-[5-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

En una atmósfera de argón, a una solución de diclorometano (2 ml) del compuesto (240 mg) producido en el Ejemplo 5, se añadieron cloruro de oxalilo (0,100 ml) y DMF (0,100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se retiró por evaporación a presión reducida y se añadieron diclorometano (2 ml), trietilamina (0,161 ml) y el compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 43 a la misma. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con cloroformo. La solución extraída se lavó con agua y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatógrafo de columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:9) para obtener el compuesto del título (279 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

55 CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,11, 2,59, 3,94, 7,09, 7,26, 7,46-7,65, 7,86, 8,41, 8,43, 8,68, 9,32, 11,90.

Ejemplo 45:

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida



El compuesto producido en el Ejemplo 44 se usó y se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

- 5 CCF: Rf 0,54 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,11, 2,59, 3,85, 4,99, 6,96, 7,24, 7,62, 7,82, 8,36, 8,41, 8,44, 9,32, 11,91.

Ejemplo 45(1) a 45(31)

- 10 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o el derivado de pirrolopirimidina correspondiente, 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina y el compuesto producido en el Ejemplo 5 o el derivado de ácido carboxílico correspondiente en su lugar se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 43 → Ejemplo 44 → Ejemplo 45 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

15 Ejemplo 45(1):

trifluoro clorhidrato de N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolinacarbocarbamida

- 20 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,80 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,83, 6,63, 7,39-7,49, 7,60-7,73, 7,91-7,96, 8,18, 8,37-8,46, 9,21, 12,38.

Ejemplo 45(2):

- 25 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolinacarbocarbamidatrilfluoroacetato

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,78 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,10, 4,17, 6,64, 7,40-7,49, 7,57, 7,61-7,71, 7,94-7,98, 8,17-8,19, 8,36, 8,41-8,46, 9,21, 12,82.

30

Ejemplo 45(3):

trifluoroacetato de N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbocarbamida

35

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,66-0,79, 0,88-0,96, 1,92-2,02, 3,83, 7,50-7,61, 7,65, 7,90, 7,97, 8,34, 8,39-8,43, 12,52.

Ejemplo 45(4):

40

N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarbocarbamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,08, 1,95-2,05, 2,52-2,56, 4,11, 4,82, 6,18, 7,37, 7,45-7,50, 7,56-7,68, 7,92, 8,14, 8,35-8,41, 8,99, 11,89.

Ejemplo 45(5):

- 50 trifluoroacetato de 5-acetil-N-[5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil]-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarbocarbamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

- 55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,08, 2,31, 2,63, 4,14, 7,41-7,65, 7,92, 8,26, 8,37-8,40, 8,98, 12,02.

Ejemplo 45(6):

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-ciclopropil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-

quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,59 minutos);

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,96-1,04, 1,22-1,38, 2,08-2,22, 2,48-2,63, 3,18-3,22, 3,30-3,38, 3,79, 6,25, 7,44, 7,94, 8,21, 8,38, 8,47, 8,86, 12,14.

Ejemplo 45(7):

10 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-(ciclopropil metil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,47-0,60, 1,19-1,36, 2,08-2,21, 2,53-2,63, 3,20-3,29, 3,75, 4,20, 6,21, 7,40, 7,87-7,93, 8,16, 8,35, 8,40-8,43, 8,90, 12,14.

Ejemplo 45(8):

20 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-(4,4-difluorociclohexil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,80-1,94, 1,98-2,22, 2,50-2,56, 2,80-3,05, 3,19-3,28, 3,75, 4,41-4,68, 6,21, 7,41, 7,83-7,96, 8,16, 8,34, 8,40-8,43, 8,87, 12,08.

Ejemplo 45(9):

30 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-(3-pentanil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,76-0,90, 1,83-2,05, 2,06-2,21, 2,22-2,40, 2,52-2,60, 3,08-3,23, 3,75, 4,35-4,46, 6,20, 7,41, 7,87-7,93, 8,17, 8,35, 8,40-8,43, 8,91, 12,12.

Ejemplo 45(10):

40 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-(3-fluorobencil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,00-2,14, 2,51-2,59, 2,99-3,12, 3,75, 5,55, 6,21, 7,05-7,21, 7,35-7,48, 7,86-7,93, 8,16, 8,36, 8,40-8,43, 8,95, 12,04.

Ejemplo 45(11):

50 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,07, 1,92-2,10, 2,52-2,57, 4,11, 4,84, 6,21, 7,36, 7,43-7,61, 7,88-7,94, 8,14, 8,35, 8,39-8,41, 8,98, 11,87.

Ejemplo 45(12):

60 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-1-ciclobutil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);

65 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,08, 1,67-1,92, 1,96-2,12, 2,44-2,61, 2,69-2,94, 3,03-3,16, 4,12, 4,86, 4,90-5,08, 6,22, 7,37, 7,87-7,96, 8,15, 8,36, 8,42-8,45, 8,84, 12,08.

Ejemplo 45(13):

65 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,00, 1,08, 2,01-2,18, 2,53-2,64, 3,14-3,24, 4,12, 4,16-4,44, 4,86, 6,21, 7,36, 7,87-7,95, 8,15, 8,36, 8,42-8,45, 8,90, 12,12.

Ejemplo 45(14):

5 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-1-(3-hidroxi-3-metil-2-butanil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,07, 1,15, 1,27, 1,59, 2,03-2,09, 2,50-2,60, 3,10-3,18, 4,11, 4,62, 4,85, 5,19, 6,21, 7,36, 7,90-7,93, 8,14, 8,34, 8,41-8,43, 8,92, 11,92.

Ejemplo 45(15):

15 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,35-0,39, 0,40-0,44, 1,06, 2,43, 2,46, 4,10, 4,83, 6,20, 7,35, 7,43-7,47, 7,56-7,64, 7,88-7,92, 8,13, 8,34-8,39, 9,01, 11,87.

Ejemplo 45(16):

25 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,74 minutos);

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,06, 1,62-1,95, 2,67, 2,71, 4,10, 4,83, 6,20, 7,35, 7,48-7,51, 7,58-7,63, 7,88-7,92, 8,13, 8,35, 8,36-8,39, 8,93, 11,86.

Ejemplo 45(17):

35 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1'-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,74 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,06, 1,13, 1,81-1,90, 2,43-2,52, 4,10, 4,83, 6,20, 7,35, 7,50-7,67, 7,88-7,92, 8,13, 8,35, 8,37-8,39, 8,99, 11,91.

Ejemplo 45(18):

40 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1'-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,06, 1,63-1,75, 1,75-1,83, 2,62-2,67, 2,71-2,75, 4,10, 4,83, 6,20, 7,35, 7,46-7,50, 7,56-7,67, 7,87-7,91, 8,13, 8,35, 8,36-38, 8,80, 11,96.

Ejemplo 45(19):

50 N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-1-(3-fluorobencil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,07, 2,01-2,11, 2,49-2,58, 3,00-3,07, 4,11, 4,84, 5,54, 6,20, 7,08-7,19, 7,36, 7,37-7,46, 7,90-7,93, 8,14, 8,36, 8,41-8,42, 8,94, 12,03.

Ejemplo 45(20):

60 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

65 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,00-2,27, 2,53-2,65, 3,20-3,51, 3,73, 4,38-4,49, 4,50-4,66, 5,22-5,32, 5,74-5,85, 6,17, 7,21-7,39, 7,84-88, 8,14, 8,26-8,35, 8,92, 11,82.

Ejemplo 45(21):

N-[5-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,81 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,77-1,79, 1,90-1,93, 2,23-2,27, 4,99, 5,19-5,24, 6,60, 7,05, 7,41-7,49, 7,53-7,58, 7,67, 7,82, 8,33, 8,42-8,45, 8,74.

Ejemplo 45(22):

10 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,74 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
 15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,96, 2,45, 3,73, 6,19, 7,38, 7,44, 7,62, 7,88, 8,14, 8,31, 8,36, 8,95, 11,86.

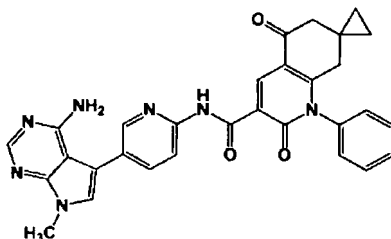
Ejemplo 45(23):

20 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,73 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,12, 2,59, 3,85, 5,06, 6,96, 7,30, 7,82, 8,35, 8,40, 8,43, 9,29, 11,83.

Ejemplo 45(24):

25 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida



30 CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,11-2,24, 2,60, 2,96, 3,84, 5,10, 5,50, 6,86-6,97, 7,02-7,11, 7,33-7,42, 7,46, 7,71, 8,35, 9,31, 11,58.

Ejemplo 45(25):

40 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida

CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo:metanol = 5:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,75-1,92, 2,64, 2,72, 3,84, 4,97, 6,95, 7,25, 7,63, 7,81, 8,35, 8,39, 8,43, 9,27, 11,88.

Ejemplo 45(26):

45 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-(2,2-dimetilpropil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

CCF: Rf 0,35 (acetato de etilo, NH sílice);
 50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 12,12, 8,91, 8,42, 8,36, 8,17, 7,86-7,94, 7,40, 6,11-6,30, 4,07-4,48, 3,75, 3,11-3,25, 2,54-2,64, 1,98-2,19, 1,00.

Ejemplo 45(27):

55 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-ciclohepta[b]piridina-3-carboxamida

CCF: Rf 0,29 (acetato de etilo, NH sílice);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 11,97, 8,82, 8,31-8,40, 8,16, 7,84-7,93, 7,53-7,71, 7,45-7,52, 7,39, 6,04-6,32, 3,74, 2,70-2,81,

2,60-2,69, 1,59-1,87.

Ejemplo 45(28):

5 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,04, 2,80, 3,83, 4,98, 6,25, 6,94, 7,21, 7,48-7,58, 7,77, 8,34-8,40, 12,44.

10

Ejemplo 45(29):

15 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-1-ciclobutil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,65-1,94, 1,97-2,14, 2,53-2,60, 2,74-2,93, 3,02-3,14, 3,75, 4,83-5,09, 6,21, 7,41, 7,86-7,94, 8,17, 8,34, 8,40-8,45, 8,84, 12,08.

20

Ejemplo 45(30):

25 N-[5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil]-1-(2-hidroxi-1-feniletil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,06, 2,01-2,27, 2,49-2,64, 3,20-3,50, 4,10, 4,38-4,46, 4,51-4,64, 4,84, 5,21-5,33, 5,74-5,84, 6,17, 7,21-7,39, 7,86-7,90, 8,13, 8,29, 8,36, 8,92, 11,82.

30

Ejemplo 45(31):

35 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

RMN ¹H (CD₃OD): δ 3,93, 6,74, 7,42-7,52, 7,52-7,65, 7,92-7,97, 7,99, 8,34, 8,39-8,55, 8,72.

35

Ejemplo 46 (Referencia):

[(2E)-3-etoxipropo-2-eno-1-ilideno]propanodiato de dietilo

40

1,1,3,3-tetraetoxipropano (n.º de registro de CAS: 102-52-3) (1000 mg), dietilmalonato (680 mg) y bromuro de cinc (300 mg) se disolvieron en anhídrido acético (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el disolvente se retiró por evaporación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 → 70:30) para obtener el compuesto del título (600 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. El compuesto obtenido se usó tal cual para la reacción subsiguiente.

45

Ejemplo 47 (Referencia):

50

{(2E)-3-[(fenilciclopropil)amino]propo-2-eno-1-ilideno}propanodioato de dietilo

El compuesto (600 mg) producido en el Ejemplo 46 y 1-fenilciclopropano amina (150 mg) se disolvieron en n-butanol (10 ml). La solución resultante se agitó a 90 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que incluye el compuesto del título (300 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación.

55

EM (M+H): 330.

Ejemplo 48 (Referencia):

60

2-oxo-1-(fenilciclopropil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

El compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 47 se disolvió en n-butanol (5 ml) y se añadió etóxido sódico (82 mg) al mismo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después el disolvente se retiró por evaporación por concentración a presión reducida para obtener un

65

producto en bruto (150 mg) que incluye el compuesto del título que tiene el siguiente valor de propiedades físicas. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación.

EM (M+H): 284.

5

Ejemplo 49:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-(1-fenilciclopropil)-1,2-dihidro-3-piridina-carboxamida

10

El compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo 48 y el compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (40 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,65 minutos);

15

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,41-2,72, 3,74, 5,03, 5,04-5,16, 6,59, 7,12, 7,39-7,46, 7,48-7,60, 7,67, 7,81, 8,32, 8,40-8,49, 8,73, 12,42.

Ejemplo 50 (Referencia):

20

1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (n.º de registro de CAS: 25991-27-9) (500 mg) se disolvió en THF (100 ml), y se añadió 2,2-dimetilpropano-1-amina (340 mg) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después, se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (860 mg) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (400 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Posteriormente, el disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (0,60 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

25

30

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,99, 3,88, 3,98, 6,18, 7,74, 8,13.

Ejemplo 51:

35

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(2,2-dimetil propil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

4-(4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)anilina (200 mg) producido de acuerdo con Ejemplo 7 → Ejemplo 2 usando 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y ciclopentanol, así como el compuesto (140 mg) producido en el Ejemplo 50 se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 49 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (290 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

40

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,43 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,04, 1,77-1,81, 1,89-1,93, 2,22-2,29, 3,99, 5,08, 5,18-5,25, 6,46, 7,02, 7,47, 7,51, 7,85, 8,32, 8,64, 12,17.

45

Ejemplo 51(1) a 51(20)

4-(4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)anilina o el derivado de pirrolopirimidina correspondiente en su lugar y el derivado de éster correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 50 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 51 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

50

Ejemplo 51(1):

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-isobutil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

55

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,36 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,00, 1,74-1,80, 1,85-1,93, 2,22-2,31, 3,90, 5,07, 5,18-5,26, 6,49, 7,03, 7,44-7,48, 7,51, 7,84-7,86, 8,32, 8,65, 12,14.

60

Ejemplo 51(2):

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,29 minutos);

65

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,46, 1,76-1,82, 1,84-1,93, 2,22-2,29, 5,09, 5,16-5,26, 5,36-5,44, 6,56, 7,03, 7,45-7,48, 7,64, 7,83-7,87, 8,33, 8,63, 12,23.

Ejemplo 51(3):

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(3-metil-2-butanil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,40 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,84, 1,08, 1,42, 1,75-2,01, 2,22-2,29, 4,98-5,08, 5,10, 5,18-5,26, 6,54, 7,03, 7,46, 7,54, 7,85, 8,32, 8,62, 12,20.

Ejemplo 51(4):

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-2H-1,4'-bipiridina-3-carboxamida

15 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,73 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,72-1,89, 1,95-2,05, 2,08-2,25, 5,04-5,12, 6,05, 6,78, 7,40, 7,46, 7,67, 7,79, 8,13-8,16, 8,61, 8,81, 11,84.

Ejemplo 51(5):

20 trifluoroacetato de N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-2H-1,3'-bipiridina-3-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 minutos);
 25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,69-1,71, 1,87-1,99, 2,13-2,18, 5,10-5,58, 6,80, 7,49, 7,65-7,67, 7,74, 7,83, 8,05, 8,08, 8,17, 8,62, 8,77, 11,93.

Ejemplo 51(6):

30 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);
 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,17-2,20, 2,46, 2,53-2,63, 3,35, 4,82-4,89, 5,20, 6,59, 7,09, 7,28-7,39, 7,42, 7,63, 7,82, 8,30, 8,75, 12,02.

Ejemplo 51(7):

40 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,57 minutos);
 45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,09, 2,23-2,29, 2,37, 3,01-3,04, 4,70-4,79, 5,10, 6,61, 7,04, 7,25-7,30, 7,40-7,45, 7,62, 7,81, 8,32, 8,77, 11,89.

Ejemplo 51 (8):

50 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 minutos);
 55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,09, 2,23-2,29, 2,36, 3,01-3,04, 4,72-4,76, 5,10, 6,65, 7,03, 7,45, 7,61-7,82, 8,31, 8,79, 11,80.

Ejemplo 51(9):

60 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 minutos);
 65 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,12-2,22, 2,22-2,39, 2,46, 2,49-2,69, 3,22-3,41, 4,77-4,89, 6,60, 7,07, 7,20-7,23, 7,33-7,35, 7,41-7,49, 7,63, 7,84, 8,27, 8,76, 12,01.

Ejemplo 51(10):

65 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,57 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,03-2,16, 2,19-2,33, 2,37, 2,96-3,11, 4,69-4,82, 5,08, 6,63, 7,04, 7,33-7,45, 7,52-7,58, 7,82, 8,32, 8,78, 11,82.

Ejemplo 51(11):

5

N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 minutos);

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,03-2,14, 2,19-2,32, 2,36, 2,97-3,07, 4,67-4,81, 5,08, 6,62, 7,04, 7,31-7,36, 7,42-7,48, 7,53, 7,60, 7,82, 8,32, 8,77, 11,84.

Ejemplo 51(12):

15 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,02-2,15, 2,19-2,30, 2,36, 2,97-3,07, 4,69-4,80, 5,10, 5,29, 6,50, 7,05, 7,30-7,49, 7,59, 7,85, 8,32, 8,65, 12,10.

Ejemplo 51(13):

25 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,64 minutos);

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,03-2,09, 2,19-2,29, 2,35, 3,01-3,04, 4,67-4,78, 5,08, 6,61, 7,03, 7,35-7,40, 7,44, 7,53-7,61, 7,81, 8,31, 8,76, 11,86.

Ejemplo 51(14):

35 N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,45-2,65, 3,74, 5,04-5,13, 6,62, 7,07, 7,36-7,39, 7,44, 7,54-7,61, 7,81, 8,30, 8,76, 11,85.

Ejemplo 51(15):

40

N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,04-2,09, 2,21-2,28, 2,31, 3,00-3,02, 4,69-4,77, 5,09, 6,63, 7,04, 7,19-7,29, 7,44, 7,52-7,63, 7,82, 8,32, 8,77, 11,86.

Ejemplo 51(16):

50 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-fluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,04-2,15, 2,19-2,28, 2,35, 3,00, 4,68-4,79, 5,07, 5,20, 6,52, 7,02-7,11, 7,33-7,38, 7,46, 7,58, 7,85, 8,30, 8,67, 12,01.

Ejemplo 51(17):

60 N-{4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,81, 2,04-2,28, 2,35, 3,01, 4,68-4,79, 5,09, 6,44, 6,56, 7,05, 7,31-7,50, 7,87, 8,32, 8,61, 12,20.

65

Ejemplo 51(18):

N-[4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,60 minutos);
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,87-1,88, 2,07-2,11, 2,23, 2,91, 4,51-4,57, 5,31, 6,06, 6,69, 7,19-7,23, 7,43-7,46, 7,79, 8,13, 8,32, 8,50, 12,12.

Ejemplo 51(19):

N-[4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-1-(2-fluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

15 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,57 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,02-2,15, 2,18-2,30, 2,36, 2,95-3,07, 4,68-4,81, 5,08, 5,31, 6,50, 7,05, 7,09-7,21, 7,31-7,41, 7,42-7,54, 7,68-7,73, 7,85, 8,33, 8,64, 12,05.

Ejemplo 51(20):

20 N-[4-[4-amino-7-(1-metil-4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-2-oxo-1-(2-feniletíl)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);
 25 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,02-2,14, 2,18-2,30, 2,36, 2,97-3,07, 3,15, 4,31, 4,66-4,82, 5,09, 6,31, 7,06, 7,10-7,17, 7,27-7,34, 7,48, 7,88, 8,33, 8,61, 12,17.

Ejemplo 52 (Referencia):

30 1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

2-oxo-2H-piran-3-carboxilato de metilo (200 mg) y (R)-2-amino-2-fenil etanol (n.º de registro de CAS: 56613-80-0) (190 mg) se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 50 para obtener el compuesto del título (280 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

35 EM (M+H): 274.

Ejemplo 53 (Referencia): 1-[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

40 El compuesto (280 mg) producido en el Ejemplo 52 e imidazol (230 mg) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadió terc-butilclorodimetilsilano (140 mg) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La
 45 capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10:0 → 80:20) para obtener el compuesto del título (250 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 EM (M+H): 388.
 RMN ¹H (CDCl₃): δ -0,08, 0,01, 0,83, 3,92, 4,15-4,21, 4,32-4,38, 6,13, 6,35, 7,29-7,39, 7,40-7,45, 7,51, 8,15.

Ejemplo 54 (Referencia):

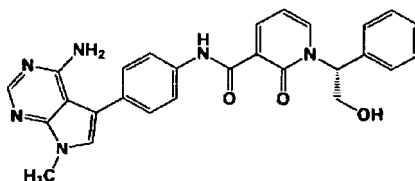
55 N-[4-[4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-1-[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

El compuesto (250 mg) producido en el Ejemplo 53 y el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 2 se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 49 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (180 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

60 EM (M+H): 595.

Ejemplo 55:

65 N-[4-[4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida



El compuesto (180 mg) producido en el Ejemplo 54 se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l (3 ml) al mismo a 0 °C. La solución resultante se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 100:0 → 95:5) para obtener el compuesto del título (20 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,73, 4,04-4,13, 4,20-4,29, 5,33, 6,00-6,17, 6,20-6,27, 6,69, 7,30, 7,32-7,41, 7,43, 7,79, 8,15, 8,23, 8,50, 12,16.

Ejemplo 56 (Referencia):

N-[4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxamida

El compuesto (110 mg) producido al someter el compuesto producido en el Ejemplo 52 al mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 y el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 2 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (140 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas. EM (M+H): 500.

Ejemplo 57 (Referencia):

metanosulfonato de (2R)-2-[3-[[4-(4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]carbamoil]-2-oxopiridina-1(2H)-il]-2-feniletilo

El compuesto (140 mg) producido en el Ejemplo 56 y trietilamina (0,2 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml), y se añadió cloruro de metano sulfonilo (0,06 ml) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida para obtener el compuesto del título (150 mg) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

EM (M+H): 579.

Ejemplo 58:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-amino-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo 57 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (25 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,41-3,59, 3,74, 5,95-6,17, 6,10-6,27, 6,69, 7,29, 7,31-7,42, 7,44, 7,79, 8,15, 8,22, 8,48, 12,17.

Ejemplo 59:

N-(4-{4-amino-7-[2-(1-piperazinil)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (175 mg) producido al someter 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo al mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (99 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 6 → Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,51, 2,77, 2,88, 4,34, 5,09, 6,62, 7,04, 7,41-7,45, 7,54-7,64, 7,65, 7,82, 8,31, 8,77, 11,96.

Ejemplo 59(1) a 59(13)

5 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, y los derivados de alcohol correspondientes en lugar de 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, y los derivados de ácido carboxílico correspondientes en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 59 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

Ejemplo 59(1):

10 diclorhidrato de N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

15 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,10-2,44, 3,07-3,25, 3,41-3,45, 4,92-5,06, 6,73, 7,47-7,62, 7,84, 8,12, 8,51, 8,60, 9,04-9,32, 12,08.

Ejemplo 59(2):

20 N-{4-[4-amino-7-(3-pirrolidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,62 minutos);

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,24-1,31, 1,90-1,96, 2,23-2,33, 2,83-2,94, 3,16-3,19, 5,21-5,27, 6,01, 6,74, 7,36-7,46, 7,53-7,61, 7,90, 8,13-8,15, 8,60, 12,15.

Ejemplo 59(3):

30 bis(trifluoroacetato) de N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-metil fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,65 minutos);

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,14-2,33, 2,40, 3,13-3,22, 3,44-3,47, 4,89-4,95, 6,72, 7,36-7,41, 7,46-7,48, 7,82, 8,09, 8,29, 8,43-8,45, 8,58, 8,74-8,77, 12,09.

Ejemplo 59(4):

40 bis(trifluoroacetato) de N-{4-[4-amino-7-(3-pirrolidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,66 minutos);

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,30-2,40, 3,55-3,75, 5,47-5,54, 6,72, 7,36-7,41, 7,47, 7,73, 7,83, 8,08, 8,35, 8,58, 9,31-9,39, 12,10.

Ejemplo 59(5):

50 N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,92-1,94, 2,08-2,11, 2,85-2,91, 3,23-3,27, 4,79-4,85, 5,08, 6,65, 7,05, 7,45, 7,61-7,75, 7,81, 8,32, 7,79, 11,80.

Ejemplo 59(6):

60 bis(trifluoroacetato) de N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

65 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,18-2,28, 2,30-2,34, 3,45-3,47, 4,89-4,96, 6,73, 7,41-7,48, 7,60-7,63, 7,83, 8,12, 8,29, 8,40-8,43, 8,59, 8,70-8,73, 12,03.

Ejemplo 59(7):

65 N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(4-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,65 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,85-1,97, 2,04-2,14, 2,82-2,93, 3,20-3,28, 4,76-4,85, 5,10, 6,73, 7,05, 7,36-7,40, 7,45, 7,54-7,62, 7,81, 8,32, 8,77, 11,89.

5 **Ejemplo 59(8):**

N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-metil piridinacarboxamida fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-

10 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,26-2,36, 2,46, 2,49-2,63, 3,09-3,22, 3,67-3,79, 4,95-5,07, 5,57, 6,59, 7,10, 7,19-7,24, 7,32-7,37, 7,39-7,49, 7,63, 7,83, 8,28, 12,01.

Ejemplo 59(9):

15

N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,54 minutos);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,94-2,08, 2,08-2,18, 2,87-2,99, 3,27-3,37, 4,80-4,91, 5,11, 6,63, 7,05, 7,31-7,41, 7,44, 7,52-7,61, 7,82, 8,32, 8,79, 11,83.

Ejemplo 59(10):

25 bis(trifluoroacetato) de N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,58 minutos);

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,14-2,29, 3,16-3,20, 4,87-4,95, 6,74, 7,39-7,68, 7,82, 8,14, 8,27, 8,36-8,39, 8,60, 8,69-8,72, 11,97.

Ejemplo 59(11):

35 N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-(3-cloro fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,63 minutos);

40 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,86-2,06, 2,03-2,16, 2,84-2,96, 3,23-3,32, 4,77-4,89, 5,09, 6,62, 7,05, 7,31-7,36, 7,43-7,48, 7,53, 7,60, 7,82, 8,32, 11,85.

Ejemplo 59(12):

N-{4-[4-amino-7-(4-piperidinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

45 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,84-2,00, 2,06-2,16, 2,82-2,95, 3,21-3,31, 4,76-4,90, 5,10, 5,29, 6,50, 7,06, 7,30-7,50, 7,58, 7,86, 8,32, 8,65, 12,10.

Ejemplo 59(13):

50

N-{4-[4-amino-7-(2-azaespiro[3.3]hept-6-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,54 minutos);

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,60-2,70, 3,31-3,73, 5,03-5,05, 6,07, 6,72, 7,46, 7,52-7,60, 7,79, 8,10-8,12, 8,60, 12,03.

Ejemplo 60:

60 bis(trifluoroacetato) de N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-[3-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (50 mg) obtenido al someter el compuesto producido en el Ejemplo 41 al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 y los derivados de ácido carboxílico correspondientes (29 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 57 → Ejemplo 3 → Ejemplo 42 para obtener el compuesto del título (50 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,50 minutos);

65

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,38-2,66, 3,64, 4,24, 5,21-5,31, 6,74, 7,51-7,72, 7,80, 7,97, 8,29, 8,72, 12,05.

Ejemplo 60(1):

5 N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-[2-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

Un compuesto (50 mg) obtenido al someter el compuesto producido en el Ejemplo 41 al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (29 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 60 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,49 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,43-2,53, 2,53-2,69, 3,64-3,78, 5,04-5,17, 6,63, 7,07, 7,41-7,61, 7,63-7,67, 7,78-7,83, 8,30, 8,80, 11,93.

Ejemplo 61:

20 N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (720 mg), trans-3-[(benciloxi)metil]ciclobutanol (500 mg) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (160 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 7 → Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 42 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (25 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,69 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,43-2,68, 3,73, 5,04-5,13, 6,61, 7,07, 7,41-7,61, 7,64, 7,82, 8,30, 8,77, 11,97.

Ejemplos 61(1) a 61(8)

30 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina y trans-3-[(benciloxi)metil]ciclobutanol, o cis-3-[(benciloxi)metil]ciclobutanol se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 61 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

Ejemplo 61(1):

35 N-(4-{4-amino-7-[trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

40 RMN ¹H (CD₃OD): δ 2,43-2,56, 2,63-2,76, 3,65, 3,74, 5,42-5,55, 6,75, 7,48-7,61, 7,71, 7,83, 7,96-7,99, 8,25, 8,72.

Ejemplo 61(2):

45 N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);

50 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,45, 2,47-2,48, 2,56-2,66, 3,74, 5,07-5,11, 5,27, 6,60, 7,09, 7,26-7,44, 7,63, 7,82, 8,30, 8,75, 12,01.

Ejemplo 61(3):

55 N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,47-2,67, 3,74, 5,07-5,13, 5,16, 6,62, 7,09, 7,26-7,46, 7,62, 7,82, 8,30, 8,76, 11,90.

Ejemplo 61(4):

60 N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);

65 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,03, 2,45-2,65, 2,03, 3,73, 5,04-5,10, 6,27, 7,04, 7,20-7,24, 7,39, 7,53-7,62, 7,75, 8,29, 12,06.

Ejemplo 61(5):

N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-bencil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,45-2,69, 3,74, 5,04-5,13, 5,29, 6,50, 7,09, 7,30-7,48, 7,59, 7,85, 8,31, 8,65, 12,10.

Ejemplo 61(6):

10

N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1-(3-fluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,68 minutos);

15

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,42-2,55, 2,58-2,69, 3,75, 5,00-5,21, 5,28, 6,53, 6,98-7,15, 7,32-7,41, 7,46, 7,59, 7,85, 8,32, 8,67, 12,03.

Ejemplo 61 (7):

20

N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

25

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,81, 2,46-2,68, 3,75, 5,07-5,13, 6,45, 6,55-7,09, 7,09, 7,33-7,49, 7,86, 8,32, 8,61, 12,21.

Ejemplo 61(8):

30

N-(5-{4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-piridinil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,65 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,41-2,72, 3,74, 5,03, 5,04-5,16, 6,59, 7,12, 7,39-7,46, 7,48-7,60, 7,67, 7,81, 8,32, 8,40-8,49, 8,73, 12,42.

Ejemplo 62:

35

N-(4-{4-amino-7-[cis-3-(aminometil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

40

4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, trans-3-[(benciloxi)metil]ciclobutanol y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 7 → Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 42 → Ejemplo 57 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,62 minutos);

45

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,08-2,24, 2,66-2,88, 5,10, 5,16-5,22, 6,62, 7,12, 7,41-7,46, 7,54-7,67, 7,82, 8,36, 8,77, 11,99.

Ejemplo 63:

50

bis(trifluoroacetato) de N-[4-(4-amino-7-{cis-3-[(dimetilamino)metil]ciclobutil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (20 mg) producido en el Ejemplo 62 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 9 para obtener el compuesto del título (10 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,59 minutos);

55

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,27-2,47, 2,67-2,72, 2,76, 2,77, 3,27-3,33, 4,92, 5,13-5,25, 6,74, 7,45-7,88, 8,14, 8,27-8,35, 8,60, 9,36, 12,10.

Ejemplo 64:

60

N-[4-(4-amino-7-fenil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 → Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (23 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

65

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,27 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,62-6,78, 7,38-7,42, 7,53-7,60, 7,80-7,88, 8,13, 8,28, 8,62, 12,08.

Ejemplo 65 (Referencia):

5 4- cloro-7-(ciclopent-3-eno-1-il)-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d] pirimidina

4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (900 mg) y ciclopenta-3-enol (n.º de registro de CAS: 14320-38-8) (300 mg) se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 7 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,60-2,64, 2,89-2,95, 5,49-5,53, 5,88, 7,87, 8,65.

Ejemplo 66 (Referencia):

15 (1R,2S)-4-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-7-il)ciclopentano-1,2-diol

El compuesto (400 mg) producido en el Ejemplo 65 se disolvió en acetona (10 ml), y se añadieron agua (2,5 ml) y N-metil morfolina N-óxido (370 mg) al mismo. La mezcla resultante se agitó durante cinco minutos. Después, una solución de terc-butanol (1 ml) que disuelve tetraóxido de osmio (30 mg) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, una solución acuosa de tiosulfato sódico 1 mol/l y se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (360 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,99-2,15, 4,24, 4,66, 5,41-5,45, 8,14, 8,62.

Ejemplo 67 (Referencia):

25 4-cloro-7-[(3aR,6aS)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-il]-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina

30 El compuesto (350 mg) producido en el Ejemplo 66 se disolvió en acetona (10 ml), y se añadieron ácido p-toluenosulfónico (cantidad pequeña) y 2,2-dimetoxipropano (0,2 ml) al mismo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante todo el día y la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se puso en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (310 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,27, 1,43, 2,17, 4,75, 5,21-5,28, 8,19, 8,65.

Ejemplo 68:

40 clorhidrato de rel-N-(4-{4-amino-7-[(3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo 67, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (230 mg) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (56 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 3 → Ejemplo 55 para obtener el compuesto del título (36 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

45 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 3,86 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,12-2,19, 4,25, 4,68-4,70, 5,39-5,45, 6,74, 7,15, 7,46-7,66, 7,82, 8,13, 8,30, 8,61, 12,03.

Ejemplo 69 (Referencia):

50 cis-4-hidroxiciclohexano carboxilato de metilo

ácido cis-4-hidroxiciclohexano carboxílico (n.º de registro de CAS: 3685-22-1) (1,5 mg) se disolvió en metanol (25 ml), y se añadió ácido sulfúrico (0,1 ml) al mismo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante todo el día y la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el metanol se retiró por destilación. El residuo obtenido se diluyó con una solución mixta de una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturada / acetato de etilo (1:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 30:70) para obtener el compuesto del título (1,3 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

60 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,35, 1,64-1,70, 1,91-2,02, 2,36-2,44, 3,68, 3,89-3,90.

Ejemplo 70 (Referencia):

65 N-(4-{7-[(cis-4-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil]metil]-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-

dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (1,3 g) producido en el Ejemplo 69, 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (1,0 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (260 mg) y el compuesto (140 mg) producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 53 → Ejemplo 31 → Ejemplo 7 → Ejemplo 2 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (260 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,00, 0,86, 1,35-1,41, 1,46-1,60, 3,93, 4,13, 6,58, 7,20, 7,39-7,63, 7,76, 8,62, 8,74, 11,93.

10 **Ejemplo 71:**

N-(4-{4-amino-7-[(cis-4-hidrox ciclohexil)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

15 El compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 70 se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 3 → Ejemplo 55 para obtener el compuesto del título (60 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,69 minutos); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,26, 1,45-1,57, 1,77-1,79, 1,98-2,04, 3,97-4,03, 4,10, 5,08, 6,11, 6,92, 7,41-7,46, 7,54-7,66, 7,81, 8,32, 8,76, 11,96.

20 **Ejemplo 71(1):**

N-(4-{4-amino-7-[(trans-4-hidrox ciclohexil)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida

25 El derivado de éster correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 69 y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 70 → Ejemplo 71 para obtener el compuesto del título que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

30 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos); RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,07-1,40, 1,70-1,88, 1,97-2,00, 3,53-3,63, 4,05, 5,09, 6,14, 6,90, 7,41-7,46, 7,54-7,66, 7,82, 8,32, 8,76, 11,97.

35 **Ejemplo 72:**

bis(trifluoroacetato) de N-(4-{4-amino-7-[(cis-4-aminociclohexil)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

40 El derivado de éster correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 69, 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (200 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (200 mg) y el compuesto (130 mg) producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 53 → Ejemplo 31 → Ejemplo 7 → Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 55 → Ejemplo 57 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (110 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

45 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,60 minutos); RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,47-1,66, 1,78-1,85, 2,25, 4,29, 6,75, 7,39, 7,49-7,51, 7,56-7,62, 7,81, 7,98, 8,25, 8,71, 12,17.

Ejemplo 72(1):

50 bis(trifluoroacetato) de N-(4-{4-amino-7-[(trans-4-aminociclohexil)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo 70 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 55 → Ejemplo 57 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (70 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

55 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,23-1,38, 1,77-1,80, 1,99-2,06, 3,12-3,13, 4,21, 6,76, 7,46, 7,48-7,59, 7,61, 7,98, 8,29, 8,71, 12,18.

60 **Ejemplo 73 (Referencia):**

(3-metilideno ciclobutil)carbamato de bencilo

65 ácido 3-metilideno ciclobutano carboxílico (n.º de registro de CAS: 15760-36-8) (1,0 g) y trietilamina (1,6 ml) se disolvieron en una solución mixta de 1,4-dioxano (2 ml) y acetonitrilo (4 ml), y se añadió difenilfosforil azida (1,9 ml) a la misma. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la temperatura de la solución de reacción se aumentó gradualmente a 75 °C mientras se agita la solución de reacción. Después de que

se comprobara la generación de gas (nitrógeno), y la temperatura de la solución de reacción se aumentó a 100 °C. Se añadió alcohol bencílico (2,0 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 19 horas. La temperatura de la solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente mediante enfriamiento. Después, el disolvente se retiró por destilación por concentración a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. El residuo

5 se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución salina saturada, secuencialmente en este orden, se secó sobre sulfato sódico y se filtró, seguido de concentración a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 30:70) para obtener el compuesto del título (1,2 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,57-2,63, 2,99-3,04, 4,19-4,22, 4,83-4,85, 5,09, 7,26-7,36.

Ejemplo 74 (Referencia):

[3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de bencilo

15 El compuesto (1,0 g) producido en el Ejemplo 73 se disolvió en una solución mixta de terc-butanol (15 ml) y agua (15 ml), y se añadió AD-mixa (7,0 g) a la misma a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió carbonato sódico a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,76 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): (intensidad de pico cis/trans = 1:2), δ 1,96, 2,30, 3,20, 3,52, 4,62, 4,71, 4,99, 7,30-7,39 (configuración trans), 1,80, 2,30, 3,25, 4,12, 4,65, 4,78, 4,99, 7,30-7,39 (configuración cis).

Ejemplo 75 (Referencia):

3-amino-1-(hidroximetil)ciclobutanol

30 El compuesto (750 mg) producido en el Ejemplo 74 se disolvió en una solución mixta de THF (7,5 ml) y metanol (7,5 ml), y se añadió paladio / carbono (120 mg) a la misma. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,76 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53-1,58, 1,71-1,75, 1,99-2,04, 2,27-2,32, 2,76-2,84, 3,39-3,46.

Ejemplo 76 (Referencia):

3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol

40 El compuesto (490 mg) producido en el Ejemplo 75 se disolvió en etanol (10 ml), y se añadieron 2-(4,6-dicloropirimidina-5-il)acetaldehído (300 mg) y diisopropiletilamina (0,93 ml) al mismo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y la temperatura de la solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente. Después, se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) a la solución de reacción y se sometió a reflujo durante una hora. La temperatura de la solución de reacción se devolvió a temperatura ambiente, y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la misma, y después el etanol se retiró por destilación por concentración a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol que contiene amonio al 10 % = 99:1 → 90:10) para obtener el compuesto del título (340 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): (intensidad de pico cis/trans = 1:2), δ 2,42, 2,70, 3,16, 2,78, 4,89-4,95, 5,17, 5,49, 6,69, 7,91, 8,63 (configuración trans), 2,45, 2,78, 3,33, 3,41, 4,89-4,95, 5,31, 4,91, 6,73, 8,02, 8,62 (configuración cis).

Ejemplo 77 (Referencia):

3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol

60 El compuesto (330 mg) producido en el Ejemplo 76 se disolvió en DMF (5,0 ml), y se añadió N-yodosuccinimida (580 mg) al mismo. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con terc-butil metil éter y hexano para obtener el compuesto del título (310 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆): (intensidad de pico cis/trans = 1:2), δ 2,25, 2,60, 3,39-3,40, 4,88-4,92, 5,29, 5,40, 8,23, 8,63 (configuración trans), 2,34, 2,76, 3,39-3,40, 4,88-4,92, 4,89, 5,16, 8,13, 8,62 (configuración cis).

Ejemplo 78:

N-(4-{4-amino-7-[3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 El compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 77, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (50 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

10 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,60 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): (intensidad de pico cis/trans = 1:2), δ 2,25, 2,60, 3,39-3,40, 4,88-4,92, 5,16, 5,40, 6,01, 6,73, 7,44-7,61, 7,79- 7,82, 8,10-8,13, 8,59, 12,40 (configuración trans), 2,34, 2,76, 3,39-3,40, 4,88-4,92, 4,89, 5,29, 6,01, 6,73, 7,44-7,61, 7,79- 7,82, 8,10-8,13, 8,59, 12,40 (configuración cis).

Ejemplo 79:

N-(4-[4-amino-7-(3-oxociclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

20 El compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo 78 se disolvió en una solución mixta de THF (2,5 ml) y agua (0,5 ml), y se añadió peryodato sódico (24 mg) al mismo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (20 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

25 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,65-3,83, 5,13, 5,40-5,44, 6,62, 7,05, 7,42-7,45, 7,52-7,66, 7,83, 8,32, 8,77, 11,99.

Ejemplo 80 (Referencia):

30 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)ciclobutanol

El compuesto (140 mg) obtenido al someter el compuesto producido en el Ejemplo 77 al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 79 se disolvió en una solución mixta de metanol (3,0 ml) y diclorometano (3,0 ml). Se añadió borohidruro sódico (15 mg) a -20 °C a la mezcla resultante. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió al residuo obtenido, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : metanol = 70:30) para obtener un producto en bruto (110 mg) que incluye el compuesto del título que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

40 EM (M+H): 350.

Ejemplo 81:

45 N-(4-[4-amino-7-(3-hidroxiciclobutil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridina-carboxamida

50 El producto en bruto (100 mg) producido en el Ejemplo 80, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 78 para obtener el compuesto del título (25 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);

55 RMN ¹H (CDCl₃): (mezcla de configuración cis y configuración trans), δ 2,63-2,57, 3,06-3,13, 3,73-3,76, 3,89 (configuración cis)/4,29 (configuración trans), 4,72-4,76, 5,12, 6,62, 7,04, 7,41-7,45, 7,54-7,61, 7,65, 7,82, 8,31, 8,77, 11,98.

Ejemplo 82 (Referencia):

60 4-yodo-2-metoxipiridina-3-carbaldehído

Bajo la corriente de nitrógeno, se añadió una solución de THF (500 ml) de diisopropilamina (25 g) en un matraz de cuatro bocas de 2 l. La solución se enfrió gota a gota a -25 °C, y se añadió solución de n-butil-litio -hexano (1,57 mol/l) (157 ml) a la solución durante 20 minutos (-25 °C → -15 °C), y la solución se agitó a -10 °C durante 30 minutos. La solución resultante se enfrió a -66 °C, y se añadió una solución de THF (200 ml) de 2-fluoro-3-yodopiridina (n.º de registro de CAS: 113975-22-7) (50 g) gota a gota a la misma durante 25 minutos y se agitó a -60 °C durante dos horas. La solución resultante se enfrió a -66 °C y se añadió formiato de etilo (18,3 g) gota a gota a la

misma durante 10 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución al 28 % de solución de metóxido sódico - metanol (53,2 g) en metanol (100 ml), y se levantó de un baño de hielo seco. El producto resultante se enfrió naturalmente a temperatura ambiente, y se añadió agua enfriada con hielo (100 ml) gota a gota al mismo. Una solución salina saturada (1 l) se añadió al mismo. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (1 l), y se lavó con agua (700 ml) y una solución salina saturada (700 ml). La capa de agua se combinó y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2), y se lavó con agua (500 ml) y una solución salina saturada (500 ml). La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9:1 → 6:1 → 5:1 → 4:1 → 3:1) para obtener el compuesto del título (44 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 83 (Referencia):

4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído

Bajo la corriente de nitrógeno, se añadió una solución de acetonitrilo (600 ml) del compuesto (44 g) producido en el Ejemplo 82 en un matraz de cuatro bocas de 1 l. Después, se añadió yoduro sódico (75 g) a la misma durante dos minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota trimetilclorosilano (54 g) durante 25 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. A presión reducida, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo (100 ml), una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (200 ml), y agua (100 ml) al mismo. Después, el producto resultante se sometió a tratamiento ultrasónico, y después se filtró para obtener un compuesto del título (14 g). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2) y THF (500 ml x 2), y se lavó con solución salina saturada (500 ml). La solución resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y se lavó con acetato de etilo (100 ml) para obtener el compuesto del título (12 g). El compuesto del título (27 g) se obtuvo conjuntamente.

Ejemplo 84 (Referencia):

1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbaldehído

Se añadieron una suspensión en tolueno (1,2 l) del compuesto (25 g) producido en el Ejemplo 83, ácido 4-fluorofenil borónico (41 g), acetato de cobre (II) (36 g), ácido mirístico (90 g) y 2,6-dimetil piridina (85 g) secuencialmente en un matraz de cuatro bocas de 3 l y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadió ácido 4-fluorofenil borónico (7,0 g) a la misma y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla resultante se filtró a través de celite, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Acetato de etilo (1 l) y agua (500 ml) se añadieron a la misma, se filtró a través de celite, y después se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l (600 ml), agua (500 ml) y una solución salina saturada (500 ml). El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : acetato de etilo = 9:1 → 2:1). El producto resultante se lavó con diisopropil éter (400 ml) para obtener el compuesto del título (19 g).

Ejemplo 85 (Referencia):

ácido 1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico

Bajo la corriente de nitrógeno, el compuesto (20 g) producido en el Ejemplo 84, THF (100 ml), terc-butanol (100 ml) y agua (100 ml) se añadieron en un matraz de cuatro bocas de 1 l. La mezcla resultante se enfrió con hielo y, dihidrogenofosfato sódico (17 g), y una solución de 2-metil-2-buten-THF (2 mol/l) (88 ml) se añadieron secuencialmente, y después se pusieron por separado 2 g por cada uno de clorito sódico (12 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. THF (150 ml) y agua (900 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se lavó con acetato de etilo (600 ml). A la capa de agua, se añadieron ácido clorhídrico 6 mol/l (50 ml) y THF (600 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (300 ml), y después se secó para obtener el compuesto del título (12 g). El filtrado se extrajo con THF (400 ml x 2), y se lavó con agua una solución salina saturada (500 ml). El producto resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto resultante se lavó con acetato de etilo (200 ml) para obtener el compuesto del título (3,9 g). El compuesto del título (16 g) se obtuvo conjuntamente.

Ejemplo 86:

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)anilina (570 mg) y el compuesto (700 mg) producido en el Ejemplo 85 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (360 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
CCF: Rf 0,40 (acetato de etilo:metanol = 19:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,62-1,78, 1,80-2,00, 2,04-2,21, 5,03-5,19, 6,83, 7,33-7,82, 8,31, 10,59.

Ejemplo 86(1):

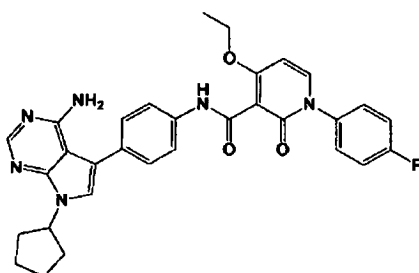
- 5 N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-4-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

Como un producto secundario del Ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (300 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

- 10 CCF: Rf 0,17 (acetato de etilo:metanol = 19:1);
(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,83 minutos);

Ejemplo 87:

- 15 N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida



- 20 El compuesto (110 mg) producido en el Ejemplo 86 se disolvió en una solución mixta de THF (2 ml) y etanol (2 ml), se añadió solución de etóxido sódico al 20 % - etanol(180 mg) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido
- 25 se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 → 80:20) para obtener el compuesto del título (31 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,74-2,00, 2,20-2,32, 5,08, 5,15-5,28, 6,37, 7,01, 7,20-7,30, 7,35-7,43, 7,51, 7,78, 8,32, 11,38.

30 **Ejemplo 87(1):**

N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

- 35 Como un producto secundario del Ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (3,6 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CHCl₃): δ 1,75-1,99, 2,21-2,33, 5,19, 5,18-5,24, 6,34, 7,08, 7,18-7,28, 7,33-7,37, 7,57, 8,34, 11,84.

40 **Ejemplo 88 (Referencia):**

5-bromo-1-etil-2-hidroxi-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

- 45 Ácido 5-bromo-2-hidroxipiridina-3-carboxílico (n.º de registro de CAS: 104612-36-4) (3,7 g) se disolvió en etanol en un tubo sellado. A la solución resultante, se añadieron carbonato de cesio (8,0 g) y yodoetano (5,9 g). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 80:20 → 50:50) para obtener el compuesto del título (2,2 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,36-1,41, 4,00-4,05, 4,34-4,39, 7,63, 8,13.

50

Ejemplo 89 (Referencia):

2-acetil-1-etil -2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo

- 55 El compuesto (1,8 g) producido en el Ejemplo 89 se disolvió en DMF anhidra (20 ml), y se añadieron acetato de paladio (75 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (410 mg) al mismo. La mezcla resultante se sometió a desaireación durante 10 minutos, y después se sometió a sustitución con nitrógeno, y se añadieron butil vinil éter (4,3 ml) y

trietilamina (2,4 ml) a la misma. En atmósfera de nitrógeno, la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 72 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se destiló con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 80:20 → 33:67) para obtener el compuesto del título (1,2 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,37-1,45, 2,50, 4,07-4,15, 4,36-4,43, 8,35, 8,59.

Ejemplo 90:

5-acetil-N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-etil -2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

4-(4-cloro-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)anilina (140 mg) y el compuesto (240 mg) producido en el Ejemplo 89 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 → Ejemplo 6 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (120 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,82 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,50, 1,78-1,92, 2,22-2,28, 2,59, 4,17-4,26, 5,06, 5,21-5,25, 7,04, 7,48-7,51, 7,83-7,86, 8,34, 8,43, 9,09, 11,79.

Ejemplo 91 (Referencia):

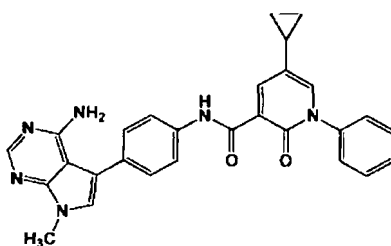
5-bromo-2-hidroxi nicotinato de terc-butilo

Ácido 5-bromo-2-hidroxipiridina-3-carboxílico (2,0 mg) y cloruro de tionilo (1,3 ml) se disolvieron en una solución mixta de THF (10 ml) y diclorometano (10 ml), y la solución mixta resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió trietilamina (4,5 ml) y después se añadió terc-butanol (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 40:60) para obtener el compuesto del título (1,5 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,62, 8,18, 8,39, 11,53.

Ejemplo 92:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridina-carboxamida



El compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 91, ácido ciclopropilborónico (130 mg) y el compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 → Ejemplo 2 → Ejemplo 8 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (20 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,81 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,67-0,71, 0,96-1,00, 1,58-1,78, 3,83, 5,08, 6,91, 7,40-7,44, 7,51-7,61, 8,53, 8,54, 8,81, 12,08.

Ejemplo 93 (Referencia):

5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

5-bromo-2-hidroxipiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo (2,0 g) se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 para obtener el compuesto del título (1,5 g) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas. EM (M+H): 350.

Ejemplo 94 (Referencia):

ácido 5-[(2,2-dimetilpropoxi)carbonil]-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

El compuesto (1,5 g) producido en el Ejemplo 93 se disolvió en una solución mixta de DMF (10 ml) y terc-butanol (10

ml), sometida a desaireación. Después de su sustitución con nitrógeno, se añadieron acetato de paladio (92 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (230 mg) y trietilamina (3,0 ml) al mismo. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y se diluyó con diclorometano. El producto resultante se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (500 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,96, 3,93, 7,46-7,58, 8,38, 8,47, 13,20.

Ejemplo 95:

N³-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N⁵-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3,5-piridinadicarboxamida

Ciclopropil amina (20 mg), el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 94 y el compuesto (35 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (55 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,71 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,63-0,69, 0,86-0,95, 2,88-2,95, 3,83, 5,09, 6,47, 6,92, 7,40-7,46, 7,54-7,63, 7,79, 8,34, 8,49, 8,88, 11,75.

Ejemplos 95(1) a 95(2)

Derivados de amina que se corresponden con ciclopropano amina, el compuesto producido en el Ejemplo 94 y el compuesto producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 95 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

Ejemplo 95(1):

N³-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N⁵-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3,5-piridinadicarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,67 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,02, 3,83, 5,11, 6,45, 6,92, 7,40-7,46, 7,54-7,63, 7,79, 8,34, 8,50, 8,96, 11,76.

Ejemplo 95(2):

trifluoroacetato de N³-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-N⁵,N⁵-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3,5-piridinadicarboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,69 minutos);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 3,05, 3,81, 7,23, 7,42-7,62, 7,85, 7,97, 8,20, 8,69, 11,95.

Ejemplo 96:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo 93, 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (85 mg) y el compuesto (22 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (31 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,72 minutos);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,73, 3,85, 6,06, 7,29, 7,44, 7,53-7,61, 7,81, 7,92, 8,14, 8,24, 8,31, 8,75, 12,12.

Ejemplo 97 (Referencia):

5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-2-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

El compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo 93 se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A la solución resultante, se añadieron 2-metil-3-butan-2-ol (51 mg), tris(terc-butil)fosfina (1,0 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (32 g), yoduro de cobre (I) (3,0 mg), y trietilamina (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 horas. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 100:0 → 30:70) para obtener el compuesto del título (55 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,02, 1,58, 4,01, 7,26-7,38, 7,44-7,49, 7,71, 8,14.

Ejemplo 98:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-(3-hidroxi-3-metil-1-butin-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 El compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 97 y el compuesto (24 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (45 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,77 minutos);

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,46, 3,73, 5,46, 6,05, 7,29, 7,31, 7,55-7,57, 7,77, 8,15, 8,27, 8,42, 11,80.

Ejemplo 99 (Referencia):

2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo

15 El compuesto (557 mg) producido en el Ejemplo 18 se disolvió en tolueno (10 ml). A la solución resultante, se añadieron 3-bromopiridina-4-carboxaldehído (500 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (123 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (155 mg) y carbonato de cesio (1751 mg). La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante una hora. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (245 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,23 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,41, 4,43, 7,29-7,33, 7,52-7,65, 8,13, 8,41, 8,47.

25

Ejemplo 100:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxamida

30 El compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 99 y el compuesto (65 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (100 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,75 (diclorometano : metanol = 9:1);

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,78, 6,15, 7,36, 7,50, 7,58-7,76, 7,89, 8,02, 8,14, 8,19, 8,60, 9,18, 11,86.

35

Ejemplo 101 (Referencia):

5-acetil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

40 ácido 5-acetil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (n.º de registro de CAS: 88302-06-1) (100 mg) se disolvió en metanol (20 ml), y se añadió cloruro de oxalilo (0,43 ml) gota a gota al mismo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Un hidrogenocarbonato sódico saturado se añadió al residuo obtenido, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (400 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

45 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,54, 2,79, 3,94, 8,72, 12,34.

Ejemplo 102:

50 5-acetil-N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo 101 y el compuesto (38 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 → Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (6,0 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

55

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,44, 2,68, 3,84, 6,94, 7,21-7,23, 7,42, 7,59-7,67, 7,80, 8,31, 9,14, 11,57.

Ejemplo 103 (Referencia):

5-bromo-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

65 El compuesto (1,6 g) producido en el Ejemplo 53 se disolvió en DMF (6 ml), y se añadió N-bromosuccinimida (1,1 g) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se puso en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina

saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,2 g) que tiene el siguiente valor de propiedades físicas.

EM (M+H): 353.

5

Ejemplo 104:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-bromo-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

10

El compuesto (1,2 g) producido en el Ejemplo 103 y el compuesto (60 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (50 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

15

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,84, 4,37, 5,12, 6,41, 6,93, 7,32-7,40, 7,40-7,51, 7,76-7,86, 8,33, 8,67, 11,93.

Ejemplo 105:

20

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-ciclopropil-1-[(1 R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

25

El compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 104 y ácido ciclopropilborónico (12 mg) se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 para obtener el compuesto del título (11 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

30

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,81 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 0,59-0,64, 0,90-0,97, 1,81-1,90, 3,81, 4,20-4,26, 4,33-4,40, 6,33-6,37, 7,16, 7,32-7,38, 7,39-7,42, 7,47-7,50, 7,78-7,83, 7,83, 8,15, 8,30, 12,16.

Ejemplo 106 (Referencia):

ácido 5-yodo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico

35

ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (n.º de registro de CAS: 868171-81-7) (2,0 g) se disolvió en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml), y se añadió N-yodosuccinimida (2,9 g) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua, y después se añadió diclorometano, seguido de la separación de la solución. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, y cristalizó mediante la adición de hexano. El precipitado se filtró para obtener el compuesto del título (2,1 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

40

CCF: Rf 0,45 (acetato de etilo, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,49-7,56, 8,48, 14,03.

45

Ejemplo 107 (Referencia):

[3-(5-[[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]carbamoil]-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridina-3-il)prop-2-in-1-il]carbamato de terc-butilo

50

El compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo 106, el compuesto (390 mg) producido en el Ejemplo 3 y N-(terc-butoxicarbonil)propargilamina (n.º de registro de CAS: 92136-39-5) en lugar de 2-metil-3-butil-2-ol se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 97 para obtener el compuesto del título (160 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

55

CCF: Rf 0,35 (hexano : acetato de etilo = 2:3);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,39, 3,72, 3,98, 6,02, 7,29-7,54, 7,76, 7,78, 8,30, 8,41, 11,77.

Ejemplo 108:

60

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-(3-aminopropil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (200 mg) producido en el Ejemplo 107 se usó y se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo 25 para obtener el compuesto del título (83 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,15 (acetato de etilo, NH sílice);

65

RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,97, 2,66, 2,97, 3,79, 7,14, 7,43-7,60, 7,74, 7,77, 7,85, 8,14, 8,60.

Ejemplo 109:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-[3-(2-butinoilamino)propil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5 El compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 108 se usó y se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título (21 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
CCF: Rf 0,35 (acetato de etilo:metanol = 9:1);
RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,91, 1,93, 2,58, 3,35, 3,83, 5,11, 5,83, 6,92, 7,45-7,57, 7,82, 8,34, 8,65, 12,09.

Ejemplo 110 (Referencia):

5-(4-azida-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridina-2-amina

15 El compuesto (1,0 g) producido en el Ejemplo 43 se disolvió en DMF (8 ml). Se añadió azida sódica (0,50 g) al mismo, y la temperatura se aumentó a 80 °C. La mezcla resultante se agitó durante seis horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El sólido precipitado se lavó con un disolvente mixto de hexano - acetato de etilo para obtener el compuesto del título (0,96 g) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,49 minutos);
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,98, 6,03, 6,58, 8,02, 8,20, 8,78, 9,89.

Ejemplo 111:

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-5-[3-(2-butinoilamino)propil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

30 El compuesto (770 mg) producido en el Ejemplo 106 y el compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo 110 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 108 → Ejemplo 25 → Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título (42 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,76 (acetato de etilo:metanol = 5:1, NH sílice);
35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,89, 1,93, 2,58, 3,37, 3,85, 5,00, 5,80, 6,96, 7,43-7,57, 7,82, 8,36, 8,40, 8,44, 8,62, 12,54.

Ejemplo 112 (Referencia):

40 [(5-[[5-(4-azida-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridina-2-il]carbamoil]-3-bromo-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-2-il)metil]imidodicarbonato de di-terc-butilo

El compuesto (590 mg) producido en el Ejemplo 23 y el compuesto (300 mg) producido en el Ejemplo 110 se usaron y se sometieron al mismo procedimiento que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (720 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo, NH sílice);

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,39, 4,07, 4,75, 7,39-7,62, 8,37, 8,43, 8,66, 8,78, 9,25, 10,01, 12,15.

Ejemplo 113 (Referencia):

50 [(5-[[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridina-2-il]carbamoil]-3-bromo-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-2-il)metil]imidodicarbonato de di-terc-butilo

El compuesto (720 mg) producido en el Ejemplo 112 se disolvió en agua (1 ml) y THF (20 ml). A la mezcla resultante, se añadió una solución de THF 1 mol/l de trimetilfosfina (2,8 ml). La mezcla resultante se agitó a una temperatura de baño (60 °C) durante dos horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol, 90:10, NH sílice) para obtener el compuesto del título (590 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);
60 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,42, 3,85, 4,73, 4,99, 6,96, 7,26-7,56, 7,81, 8,37, 8,41, 8,78, 12,20.

Ejemplo 114:

6-(aminometil)-N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

65 El compuesto (350 mg) producido en el Ejemplo 113 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 25 para obtener el compuesto del título (200 mg) que tiene los siguientes valores de

propiedades físicas.

CCF: Rf 0,64 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,97, 3,31, 3,78, 6,21, 7,02, 7,42-7,67, 7,91, 8,19, 8,38-8,41, 8,68, 12,35.

5 **Ejemplo 115:**

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-6-[(2-butinoil amino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

10 El compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo 114 se usó y se sometió al mismo procedimiento que en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título (43 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,61 (acetato de etilo:metanol = 8:2, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,03, 3,78, 3,88, 6,22, 6,64, 7,43, 7,44-7,50, 7,56-7,75, 7,91, 8,19, 8,35-8,44, 8,66, 9,15, 12,27.

15

Ejemplos 115(1) a 115(2)

El compuesto producido en el Ejemplo 114 y el derivado de ácido carboxílico correspondiente en lugar de 2-butinoato se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 115 para obtener compuestos de los siguientes Ejemplos.

20

Ejemplo 115(1):

25 N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-6-[[cianoacetil]amino]metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

CCF: Rf 0,49 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,37, 3,78, 3,92, 6,23, 6,75, 7,43, 7,46-7,70, 7,91, 8,19, 8,40, 8,41, 8,64, 8,82, 12,28.

30 **Ejemplo 115(2):**

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-6-[[[(2E)-4-(dimetilamino)-2-butenoil]amino]metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

35 CCF: Rf 0,36 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,18, 2,98, 3,78, 3,95, 6,08-6,19, 6,23, 6,54-6,75, 7,43, 7,46-7,49, 7,58-7,74, 7,91, 8,19, 8,31-8,48, 8,54-8,72, 12,29.

40 **Ejemplo 116:**

40

6-(aminometil)-N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

45 El compuesto (60 mg) producido en el Ejemplo 112 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título (41 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo:metanol = 10:1, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,75, 3,50, 3,78, 6,23, 7,43, 7,53-7,68, 7,93, 8,19, 8,37, 8,42, 8,66, 12,18.

50 **Ejemplo 117:**

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-5-bromo-6-[(2-butinoilamino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

55 El compuesto (25 mg) producido en el Ejemplo 116 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título (20 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,66 (acetato de etilo:metanol = 8:2, NH sílice);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,00, 3,78, 4,05, 6,24, 7,44, 7,47-7,63, 7,94, 8,20, 8,37, 8,43, 8,68, 8,81, 12,16.

60

Ejemplo 118 (Referencia):

7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina-2(1H)-ona

65 A 1,7-naftiridina-2(1H)-ona (n.º de registro de CAS: 54920-82-0) (900 mg), se añadieron etanol (20 ml) y bromuro de bencilo (0,8 ml). La mezcla resultante se calentó y se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se enfrió

a 0 °C, y después se añadió borohidruro sódico (1100 mg) a la misma. El producto resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y después se añadió ácido clorhídrico al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de productos resultante se neutralizó con hidróxido sódico, y después se añadió acetato de etilo para extraer la capa orgánica. La capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Posteriormente, el sólido resultante se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (900 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 2,66, 2,80, 3,45, 3,75, 6,40, 7,29-7,44.

10 **Ejemplo 119 (Referencia):**

trifluoroacetato de 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina-2(1H)-ona

15 El compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo 118 se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron ácido trifluoroacético (0,270 ml) y paladio carbono (160 mg) al mismo. La solución resultante se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (800 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 2,89, 3,51, 4,21, 6,53, 7,48.

20 **Ejemplo 120 (Referencia):**

2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridina-7(1H)-carboxilato de terc-butilo

25 El compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo 119 se disolvió en THF (10 ml), y se añadieron trietilamina (1,3 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,850 ml) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Posteriormente, el sólido resultante se lavó con un disolvente de MTBE para obtener el compuesto del título (760 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,70 minutos);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,52, 2,61, 3,66, 4,43, 6,42, 7,43.

35 **Ejemplo 121 (Referencia):**

3-bromo-2-oxo-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridina-7(1H)-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto (490 mg) producido en el Ejemplo 120 se disolvió en THF (5 ml), y se añadió N-bromosuccinimida (360 mg) al mismo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y un disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título (560 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 CCF: Rf 0,17 (acetato de etilo:metanol = 10:1);
 RMN ¹H (CD₃OD): δ 1,52, 2,61, 3,65, 4,39, 7,83.

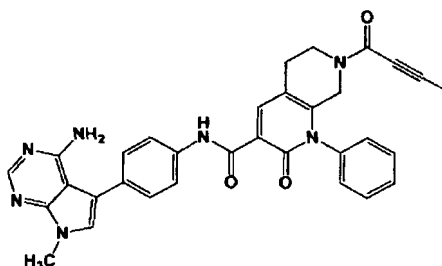
Ejemplo 122 (Referencia):

3-metil 2-oxo-1-fenil-2,5,6,8-tetrahidro-1,7-naftiridina-3,7(1H)-dicarboxilato de 7-terc-butilo

50 El compuesto (1400 mg) producido en el Ejemplo 121 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 → Ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (96 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 1,01 minutos);
 CCF: Rf 0,54 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

55 **Ejemplo 123:**

60 N-[4-(4-Amino-7-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-7-(2-butinoil)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridina-3-carboxamida



El compuesto (80 mg) producido en el Ejemplo 122 y el compuesto (20 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 23 → Ejemplo 6 → Ejemplo 8 → Ejemplo 26 para obtener el compuesto del título (5 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,40 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

RMN ¹H (CDCl₃): (observada como una mezcla de rotámeros), δ 1,89 (2,05), 2,82 (2,88), 3,83, 3,85 (3,99), 4,22 (4,35), 5,11, 6,91, 7,22-7,34, 7,42, 7,59-7,80, 8,33, 8,56, 11,84.

10 Ejemplo 124 (Referencia):

ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico

(2E)-2-ciano-3-etoxiprop-2-enoato de etilo (2400 mg) y 2,4-dioxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (n.º de registro de CAS: 845267-78-9) (3000 mg) se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 4 → Ejemplo 5 para obtener el compuesto del título (84 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

EM (M+H): 385.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,46, 2,62, 3,82, 7,43, 7,56-7,62, 8,74, 13,33.

20 Ejemplo 125:

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida

Un compuesto (30 mg) obtenido al someter el compuesto producido en el Ejemplo 11 al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 2 → Ejemplo 3 y el compuesto (43 mg) producido en el Ejemplo 124 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título (12 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,14, 2,44-2,68, 4,22, 7,48-7,70, 7,89, 8,01, 8,47, 8,99, 11,77.

Ejemplo 126:

3-{{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}carbamoil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6(2H)-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto (95 mg) producido en el Ejemplo 124 y el compuesto (60 mg) producido en el Ejemplo 43 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (68 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,76 minutos);

EM (M+H): 607.

45 Ejemplo 126(1) (Referencia):

3-{{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}carbamoil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,5,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-6(2H)-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto (78 mg) producido en el Ejemplo 124 y el derivado de pirrolopirimidina correspondiente (60 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 43 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 126 para obtener el compuesto del título (69 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,75 minutos);

EM (M+H): 665.

Ejemplo 127:

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida

5 El compuesto (52 mg) producido en el Ejemplo 126 se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título (26 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,57 minutos);
 10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,49-2,60, 3,73, 6,19, 7,38, 7,44-7,50, 7,52-7,66, 7,86-7,90, 7,96, 8,15, 8,34-8,37, 8,96, 12,01.

Ejemplo 127(1):

N-{5-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-piridinil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida

15 El compuesto (63 mg) producido en el Ejemplo 126(1) se usó y se sometió al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 127 para obtener el compuesto del título (46 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas. (CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,56 minutos);
 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,06, 2,51, 3,28-3,36, 4,10, 4,83, 6,19, 7,35, 7,46-7,49, 7,54-7,66, 7,88-7,92, 7,96, 8,13, 8,36, 8,37-8,39, 8,97, 12,02.

Ejemplo 128 (Referencia):

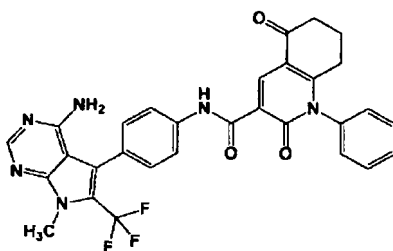
5-(4-aminofenil)6-trifluorometil-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina

25 El compuesto (480 mg) producido en el Ejemplo 3 se disolvió en cloruro de metileno (8 ml) y agua (3 ml), y se añadieron al mismo trifluorometanosulfonato sódico (930 mg) e hidroperóxido de terc-butilo (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua a la misma y se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Posteriormente, el producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (38 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 30 CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo:metanol = 10:1);
 35 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,91, 5,16, 6,76, 7,17, 8,34.

Ejemplo 129:

N-{4-[4-amino-7-metil-6-(trifluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida

40



45 El compuesto (8 mg) producido en el Ejemplo 128 y el compuesto (8 mg) producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (10 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.
 CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo:metanol = 10:1);
 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,09-2,13, 2,55-2,64, 3,92, 4,92, 7,26-7,29, 7,35, 7,61-7,69, 7,80, 8,37, 9,33, 11,50.

Ejemplo 130:

N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida

55 2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxilato de metilo (400 mg), ácido fenilbórico (470 mg) y el compuesto (68 mg) producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 27 → Ejemplo 23 → Ejemplo 6 para obtener el compuesto del título (95 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,44 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,56-2,63, 2,69-2,77, 3,72, 6,06, 7,29, 7,42, 7,55, 7,59-7,69, 7,80, 8,13, 8,58, 11,47.

Ejemplos 130(1) a 130(2)

5 2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxilato de metilo, ácido fenilbórico y el derivado de pirrolopirimidina correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 3 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 130 para obtener los siguientes compuestos de los Ejemplos.

Ejemplo 130(1):

N-{4-[4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,64 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,11, 2,59-2,67, 2,72-2,84, 4,14, 4,88, 6,13, 7,32, 7,49, 7,58-7,73, 7,85, 8,17, 8,64, 11,53.

Ejemplo 130(2):

N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 0,61 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,54-2,65, 2,68-2,79, 3,74, 6,21, 7,40, 7,51-7,72, 7,84-7,95, 8,16, 8,35, 8,38-8,41, 8,64, 11,87.

Ejemplo 131:

N-{4-[4-amino-7-(3-hidroxociclopentil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

El compuesto (530 mg) producido en el Ejemplo 13, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (410 mg) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (72 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 53 → Ejemplo 2 → Ejemplo 6 → Ejemplo 55 → Ejemplo 3 para obtener el compuesto del título (35 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

(CL-EM/ELSD): (tiempo de retención: 4,00 minutos);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,74-1,85, 1,99-2,17, 2,30-2,45, 4,22-4,26, 5,00, 5,12-5,20, 6,06, 6,72, 7,44, 7,47, 7,52-7,60, 7,79, 8,11,8,12, 8,60, 12,03.

Ejemplo 132:

N-[4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5-(4-aminofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (100 mg) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (68 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 6 → Ejemplo 17 para obtener el compuesto del título (71 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,66 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,78, 6,19, 6,36, 6,66, 7,26, 7,29-7,42, 7,45, 7,79, 8,12, 8,47, 11,89, 12,19.

Ejemplo 132(1):

N-[4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida

5-(4-aminofenil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-amina (100 mg) y el derivado de ácido carboxílico correspondiente (68 mg) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo 5 se usaron y se sometieron al procedimiento que tiene el mismo objetivo que en el Ejemplo 132 para obtener el compuesto del título (44 mg) que tiene los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,94, 2,37, 5,99, 6,36, 7,18, 7,29, 7,39, 7,46-7,59, 7,74, 8,08, 11,02, 11,74.

[Ejemplo experimental]

Ejemplos experimentales biológicos se describen posteriormente. Basándose en estos métodos experimentales, se verificó el efecto ventajoso del compuesto de la presente invención.

Ejemplo experimental biológico 1: Medición de la actividad inhibitoria de Axl (prueba in vitro)

La actividad inhibitoria de la enzima Axl se midió usando un sistema LanthaScreen (marca registrada) (Invitrogen) basándose en la instrucción adjunta. Los reactivos usados se muestran posteriormente.

Solución tampón de reacción: Una solución que contiene HEPES 50 mmol/l (pH 7,5), Brij35 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mmol/l y EGTA 1 mmol/l se preparó usando agua purificada. Solución de sustancia de prueba: Una solución que contiene un compuesto de prueba de una concentración de 5 veces con respecto a la concentración final se preparó diluyendo 20 veces una solución de DMSO del compuesto de prueba de cada concentración con la solución tampón de reacción. Solución de enzima: Una solución que contiene enzima Axl 400 ng/ml se preparó usando la solución tampón de reacción.

Solución de sustrato: Una solución que contiene ATP 45 μmol/l y Fluorescein-Poly GT 500 nmmol/l (Invitrogen) se preparó usando la solución tampón de reacción. Solución de detección: Una solución que contiene EDTA 20 mM y PY20 4 nM (Invitrogen) se preparó usando Dilution B (Invitrogen).

Una solución de DMSO 10 mmol/l del compuesto de prueba se dosificó en una placa de 96 pocillos (Nunc) y, además, se preparó una serie de dilución de 3 veces usando DMSO. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para medición, se añadieron 5 μl por cada uno de la solución tampón de reacción que contiene DMSO a un grupo en blanco y un grupo de medio, y se añadieron 5 μl de la solución de sustancia de prueba al grupo de sustancia de prueba, respectivamente. A continuación, se añadieron 10 μl/pocillo de la solución tampón de reacción al grupo en blanco, y se añadieron 10 μl/pocillo por cada uno de la solución de enzima al grupo de medio y el grupo de compuesto de prueba, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la compleción de la agitación, se añadieron 10 μl por cada uno de la solución de sustrato en cada pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente con protección frente a la luz durante una hora. Después de la compleción de la reacción, 25 μl por cada uno de la solución de detección se añadió a cada pocillo, y se dejó reposar a temperatura ambiente con protección frente a la luz durante 30 minutos. Después de dejar reposar, se midió la intensidad de fluorescencia a 520 nm y 495 nm en el momento de irradiación con luz de excitación de 340 nm usando Analyst GT (Molecular Devices). La fosforilación del sustrato artificial se cuantificó mediante Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). La relación de TR-FRET se calculó al dividir una señal de fluorescencia de 520 nm por una señal de fluorescencia de 495 nm para cada pocillo, y la tasa de inhibición (%) en el grupo de compuesto de prueba se calculó basándose en la siguiente fórmula matemática.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{ 1 - (\text{relación de TR-FRET de grupo de compuesto de prueba} - \text{A}) / (\text{B} - \text{A}) \} \times 100$$

A: Valor promedio de relaciones de TR-FRET de grupo en blanco

B: Valor promedio de relaciones de TR-FRET de grupo de medio

Los valores de la tasa de inhibición de un 50 % (valores de CI50) del compuesto de prueba se calcularon a partir de la curva de inhibición basándose en la tasa de inhibición de los compuestos de prueba en cada concentración.

Como resultado, en los compuestos de la presente invención, Los valores de CI50 del compuesto de, por ejemplo, Ejemplos 45 (24), 26, y 30 fueron 0,0097 μM, 0,0017 μM, y 0,0080 μM, respectivamente.

Ejemplo biológico 2: Medición de la tasa de supresión de proliferación usando una línea celular pro-B de ratón (Ba/F3 Axl) que expresa de forma estable Axl

Una solución de DMSO 0,1 mmol/l del compuesto de prueba se dosificó en una placa de 96 pocillos, y adicionalmente una serie de dilución de 3 veces se preparó usando DMSO. Soluciones de DMSO de compuestos de prueba, que tienen diversas concentraciones, se diluyeron adicionalmente 500 veces con un medio RPMI1640 (que contiene HI-FBS al 10 % y penicilina al 1 %) y se preparó una solución diluida del compuesto de prueba que tiene una concentración de 500 veces con respecto a la concentración final. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos (BD Biosciences) para medición, se añadieron 50 μl de un medio de RPMI al grupo en blanco, se añadieron 50 μl de un medio de RPMI que contiene DMSO al 0,2 % al grupo de medio, y se añadieron 50 μl de la solución diluida del compuesto de prueba al grupo de compuesto de prueba, respectivamente. Se diluyó Axl de Ba/F3 se diluyó con un medio para tener una densidad de 2×10^5 células/ml para preparar una suspensión de células. En cada pocillo de la placa de 96 pocillos para medición, se añadieron 50 μl por cada uno del medio de RPMI al grupo en blanco, y se añadieron 50 μl por cada uno de la suspensión de células al grupo de medio y el grupo de compuesto de prueba, respectivamente, y los grupos se dejaron reposar a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 48 horas. Después de dejar reposar, se midió la unidad luminosa relativa (RLU) usando un ENSAYO DE VIABILIDAD CELULAR LUMINISCENTE CELLTITER-GLO (marca registrada) (Promega). La medición se realizó de acuerdo con la instrucción adjunta. A cada pocillo, se añadieron 100 μl por cada uno de solución de emisión de luz. La placa se agitó a temperatura ambiente durante 3 min y después se dejó reposar a temperatura ambiente con protección frente a la luz durante 10 minutos, y se midió la RLU usando un lector de microplacas (SpectraMax M5e, Molecular Devices). Los valores promedio de RLU del grupo en blanco y el grupo de medio se calcularon respectivamente, y se

calculó la tasa de supresión de proliferación del grupo de compuesto de prueba.

$$\text{Tasa de supresión de proliferación (\%)} = \{1 - (\text{RLU de grupo de compuesto de prueba} - A) / (B - A)\} \times 100$$

- 5 A: Valor promedio de RLU de grupo en blanco
 B: Valor promedio de RLU de grupo de medio

Un valor de la tasa de inhibición de un 50 % (valor de CI50) del compuesto de prueba se calculó a partir de la curva de inhibición basándose en la tasa de inhibición en cada concentración del compuesto de prueba.

- 10 Como resultado, en los compuestos de la presente invención, Los valores de CI50 de los compuestos de, por ejemplo, Ejemplos 45 (24), 26, y 30 fueron 0,0070 µM, 0,0008 µM, y 0,0106 µM, respectivamente.

[Ejemplo de formulación]

15 **Ejemplo de formulación 1**

Los componentes indicados posteriormente se mezclaron mediante un método convencional, seguido de preparar la mezcla en comprimidos para obtener 10.000 comprimidos que contienen, cada uno, 10 mg de principio activo.

- 20 • N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-il)fenil]-6-[(2-butinoilamino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida ...100 g
 • carboximetil celulosa cálcica (disgregante) ...20 g
 • estearato de magnesio (lubricante) ...10 g
 25 • celulosa microcristalina ...870 g

Ejemplo de formulación 2

- 30 Los componentes indicados posteriormente se mezclaron mediante procedimientos rutinarios, y después se filtró a través de un filtro de eliminación de polvo y un filtro de retirada de polvo. Después, 5 ml por cada uno del producto obtenido se cargaron en una ampolla y se esterilizaron por calor en un autoclave, para obtener 10.000 ampollas. Una ampolla contiene 20 mg de principios activos.

- 35 • trifluoroacetato de N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3- piridinacarboxamida ...200 g
 • manitol ...20 g
 • agua destilada ...50 l

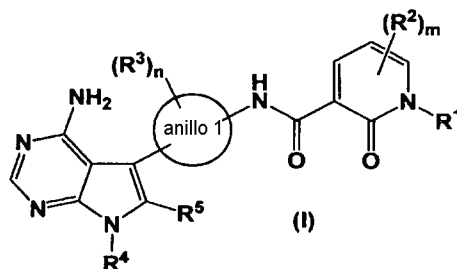
[Aplicabilidad industrial]

- 40 Un compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de Axl fuerte y, por lo tanto, es útil para tratar enfermedades relacionadas con Axl, por ejemplo, cánceres, enfermedades del riñón, enfermedades del sistema inmunitario y enfermedades del sistema circulatorio.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1):



en donde R^1 representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{11} , (2) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{12} , o (3) un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{13} , en donde, cuando el grupo alquilo C1-8 representado por R^1 es un grupo alquilo ramificado, los grupos alquilo C1-3 ramificados a partir del mismo átomo de carbono conjuntamente forman opcionalmente un anillo de carbono C3-7 saturado,

R^2 representa (1) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{21} , (2) un grupo alqueno C2-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{22} , (3) un grupo alquinilo C2-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{23} , (4) un grupo $-OR^{24}$, (5) un anillo carbocíclico C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{25} , (6) heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{26} , (7) un átomo de halógeno, (8) un grupo $C(O)R^{27}$ o (9) un grupo $C(O)NR^{28}R^{29}$, en donde, cuando m es 2 o más, R^2 están en átomos de carbono vecinos, y cada R^2 representa un grupo alquilo C1-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino o con un grupo alqueno C2-3 opcionalmente sustituido con un grupo amino, cuando R^2 unidos a los átomos de carbono vecinos junto con los átomos de carbono pueden formar un grupo cíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{20} ,

R^3 representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4 o (4) un grupo $-OR^{31}$,

R^4 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-8 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{41} , (3) un anillo carbocíclico C3-10 opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{42} , o (4) un heterociclo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con de uno a cinco R^{43} ,

R^5 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un átomo de halógeno o (4) un grupo haloalquilo C1-4,

R^{11} representa (1) un grupo $-OR^{101}$, (2) un grupo SO_2R^{102} , (3) un grupo $NR^{103}R^{104}$ o (4) un anillo de carbono C3-7 opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos de halógeno,

R^{12} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo amino o (2) un grupo haloalquilo C1-4 y (3) un átomo de halógeno,

R^{13} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo amino o (2) un grupo haloalquilo C1-4 y (3) un átomo de halógeno,

R^{101} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{102} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{103} y R^{104} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{20} representa (1) un grupo alquilo C1-4, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo haloalquilo C1-4, (4) un grupo oxo, (5) un grupo $-OR^{201}$ o (6) un grupo $COOR^{205}$, en donde, cuando dos R^{20} representan un grupo alquilo C1-3 y están en el mismo átomo de carbono, los R^{20} conjuntamente pueden formar un anillo de carbono saturado C3-7,

R^{21} , R^{22} , y R^{23} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) $-OR^{202}$, o (3) $NR^{203}R^{204}$,

R^{24} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) heterociclo de 4 a 10 miembros,

R^{25} y R^{26} representan cada uno independientemente (1) un grupo alquilo C1-4 o (2) un átomo de halógeno,

R^{27} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un anillo carbocíclico C3-7,

R^{28} y R^{29} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un anillo carbocíclico C3-7,

R^{201} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{202} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{203} y R^{204} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo $C(O)R^{210}$,

R^{205} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{210} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con $NR^{211}R^{212}$ o un grupo ciano, (2) un grupo alqueno C2-4 opcionalmente sustituido con $NR^{213}R^{214}$ o un grupo ciano o (3) un grupo alquinilo C2-4 opcionalmente sustituido con $NR^{215}R^{216}$ o un grupo ciano,

R^{211} , R^{212} , R^{213} , R^{214} , R^{215} , y R^{216} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{31} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4 o (3) un grupo haloalquilo C1-4,

R^{41} representa (1) un grupo $-OR^{401}$, (2) un grupo SO_2R^{402} , (3) un grupo $NR^{403}R^{404}$ o (4) grupo cíclico de 5 a 7

miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres R^{405} ,

R^{42} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o con un grupo $NR^{406}R^{407}$, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo o (4) un grupo oxo,

R^{43} representa (1) un grupo alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o con un grupo $NR^{408}R^{409}$, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo hidroxilo o (4) un grupo oxo,

R^{401} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{402} representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{403} y R^{404} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4,

R^{405} representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo amino o (4) un grupo alquilo C1-4,

R^{406} , R^{407} , R^{408} y R^{409} representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-4, el anillo 1 representa un grupo cíclico de 5 a 7 miembros,

cuando se encuentra presente una pluralidad de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{25} , R^{26} , R^{41} , R^{42} , R^{43} o R^{405} , cualquiera de los mismos pueden ser iguales o diferentes entre sí,

siendo m un número entero de 0 a 3,

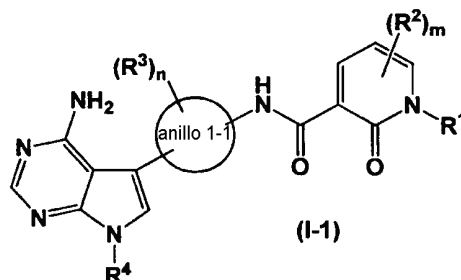
siendo n un número entero de 0 a 3,

cuando m es 2 o más, una pluralidad de R^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí,

cuando n es 2 o más, una pluralidad de R^3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus N-óxidos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo 1 es benceno o piridina.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula general (I-1):



en donde el anillo 1-1 representa benceno o piridina, y las otras marcas de referencia significan lo mismo que las de la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que es: (1) N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2',5'-dioxo-1'-fenil-2',5',6',8'-tetrahidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinolina]-3'-carboxamida, (2) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (3) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-6-[(2-butinoilamino)metil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (4) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (5) N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (6) N-[4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (7) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-quinolinacarboxamida, (8) N-[4-(4-amino-7-[cis-3-(hidroximetil)ciclobutil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (9) N-[5-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-piridinil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida, (10) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (11) N-[4-(4-amino-7-ciclopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (12) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-5-ciclopropil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidro-3-piridinacarboxamida, (13) N-[4-(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-7-(2-butinoil)-2-oxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,7-naftiridina-3-carboxamida o (14) N-[4-(4-amino-7-metil-6-(trifluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolinacarboxamida.

5. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I) tal y como se define en la reivindicación 1, una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus N-óxidos.

6. El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una de sus sales, uno de sus solvatos o uno de sus N-óxidos para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad relacionada con Axl o para su uso en la supresión de la metástasis de células tumorales.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad relacionada con Axl incluye cánceres, enfermedades del riñón, enfermedades del sistema inmunitario o enfermedades del sistema circulatorio.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el cáncer es leucemia mieloide aguda, melanoma, cáncer de mama, cáncer de páncreas o glioma.