

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 833**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2013 PCT/EP2013/065598**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14019908**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2013 E 13740288 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2880025**

54 Título: **Pirroles sustituidos activos como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

02.08.2012 EP 12178946

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

09.10.2019

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BRASCA, MARIA GABRIELLA;
BINDI, SIMONA;
CALDARELLI, MARINA;
NESI, MARCELLA;
ORRENIUS, STEN CHRISTIAN y
PANZERI, ACHILLE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 726 833 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

Pirroles sustituidos activos como inhibidores de cinasas

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos pirrol sustituidos, los cuales modulan la actividad de las proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de cinasas desreguladas, por ejemplo el cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos inmunitarios, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas con los huesos.

10 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y revela métodos para la preparación de estos compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 Las proteína cinasas median en la señalización intracelular al afectar a la transferencia de fosforilo de un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteína que está involucrado en una ruta de señalización. Estos eventos de señalización actúan como interruptores moleculares on/off que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana y en última instancia desencadenar la respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés químico y medioambiental (p.ej., choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana, y H₂O₂), citoquinas (p.e., interleucina-3 (IL-3), IL-2) y factores de crecimiento (p.e., factor de estimulación de colonia de macrófago de granulocito (GM-CSF), factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) y eritropoyetina (EPO)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o varias respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de los factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

25 La disfunción de las proteína cinasas (PKs, del inglés protein kinases) es el rasgo distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y protooncogenes implicados en los cánceres humanos codifican para PKs. Las actividades incrementadas de las PKs también están involucradas en muchas enfermedades no malignas, que incluyen sin limitarse a ellas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, psoriasis, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. Correspondientemente, se ha realizado un esfuerzo importante en química médica para encontrar inhibidores de cinasa que son eficaces como agentes terapéuticos. Para una referencia general a la disfunción o desregulación de PKs, véase *Current Opinions in Chemical Biology* 1999, 3: 459 - 465; *Nature Rev. Drug Discov.* 2002, 1: 309-315 y *Carcinogenesis* 2008, 29: 1087-191.

30 Las JAKs son una familia de tirosina cinasas no receptoras que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Mientras que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente en mamíferos, JAK3 se expresa ante todo en células hematopoyéticas. Las JAKs juegan un papel crucial en la señalización de la citoquina hematopoyética y los factores de crecimiento (*Nature* 1995, 377: 591-594, *Annu. Rev. Immunol.* 1998, 16: 293-322) y están críticamente involucradas en el crecimiento celular, supervivencia, desarrollo y diferenciación de las células mieloides e inmunitarias. Las respuestas inmunitarias eficaces innatas y adaptativas requieren señalización funcional de JAK para proteger al organismo de las infecciones o tumores y mutaciones que conducen a la pérdida de función, causando algunas de las inmunodeficiencias severas hereditarias más comunes. Como consecuencia la señalización JAK/STAT ha estado implicada en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales, tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas, como leucemias y linfomas (*Immunol Rev.* 2009, 228: 273-287).

40 En particular, la cinasa JAK2 está involucrada exclusivamente en la transducción de señal mediada por eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), hormona del crecimiento (GH), prolactina (PR) y por citocinas que señalan mediante el receptor de cadena beta común IL-3, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e IL-5. Además, JAK2 junto con JAK1 y/o TYK2 son importantes para las citocinas que señalan a través de receptores gp130 (p.e. IL-6, IL-11), receptores citocina tipo II como IL-10, IL-19, IL-20 e IL-22, receptores citocina IL-12 y IL-23 que contienen p40 y para la señal de receptores IFNs tipo I y II (*Immunol Rev.* 2009, 228: 273-287). La cinasa JAK3 se expresa ante todo en células hematopoyéticas y se asocia selectivamente con la cadena γ común (γ c), la cual es un componente compartido de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, y IL-21 que son citocinas involucradas en el desarrollo y función linfocítica, y en la homeostasis del sistema inmunitario. TYK2 se asocia ante todo con interferonas, IL-12 e IL-23 involucradas en la regulación de células Th1 y Th17 que pueden jugar un papel clave en las enfermedades autoinmunes. Todos estos factores de crecimiento y citocinas están involucrados principalmente en la proliferación y diferenciación de células mieloides, la respuesta inflamatoria y el cáncer (*Blood.* 2009, 114: 1289-1298, *Clin Cancer Res.* 2006, 12: 6270s-6273s, *J Leukoc Biol.* 2010, 88: 1145-1156, *Eur J Cancer.* 2010, 46:1223-1231, *J. Immunol.* 2010, 184: 141-147, *J. Immunol.* 2011, 187: 181-189, *Brain* 2011, 134: 693-703).

65 La unión del ligando al receptor específico parece inducir un cambio conformacional en el receptor que permite la trans- y/o autofosforilación de las dos moléculas de JAK unidas. La JAK activada fosforila entonces los residuos tirosina

específicos en las colas citoplásmicas de los receptores, creando sitios de acoplamiento para el dominio SH2 de las proteínas transductoras de señal y activadoras de transcripción (STAT, del inglés Signal Transducers and Activators of Transcription). Una vez unidas a los receptores, las propias STATs son fosforiladas por JAK en residuos tirosina. Las STATs fosforiladas dimerizan y translocan dentro del núcleo, donde regulan la transcripción de genes. Así, las JAKs son responsables de la transducción de una señal desde la superficie celular hasta el núcleo mediante un mecanismo de señalización de fosforilación de tirosina (J. Immun. 2007, 178:2623-2629, Oncogene 2007, 26: 6724-6737 y Cell Biochem Biophys. 2006, 44: 213-222).

Los JAKs se caracterizan por 7 regiones distintas de homología JAK (JH1 a JH7), entre estas las regiones JH1 forman el dominio cinasa y es inmediatamente adyacente al dominio pseudo-cinasa (JH2) dentro de la mitad C-terminal de la proteína. La función del dominio pseudo-cinasa es regular negativamente la actividad del dominio cinasa (N. Engl.J. Med 2006, 355: 2452-2466). Se debe señalar que la mayoría de mutaciones activadoras de JAK identificadas en tumores están en dominio pseudo-cinasa. Por ejemplo, una mutación puntual activadora de JAK2 (sustitución valinaafenilalanina, JAK2-V617F) en el dominio pseudo-cinasa junto con otras mutaciones activadoras, en exón 12 de JAK2 y en el receptor de TPO (MPLW515L/K), se han identificado en células hematopoyéticas de pacientes con trastornos mieloproliferativos o MPD (Nature 2005, 434: 1144-8, N Engl J Med 2005, 352: 1779-90, Lancet 2005, 365: 1054-61, Cancer Cell 2005, 7:387-97, Blood 2006, 108: 1427-1428 y Leukemia 2008, 22: 87-95). Todos estos datos sugieren que JAK2 es una diana apropiada para el desarrollo de una terapia específica MPD (Curr. Onc. Reports 2009, 11: 117-124). Además, la ruta JAK/STAT ha demostrado estar activada no sólo por mutación sino también por amplificación, translocación, silenciado de proteínas SOCS inhibitoras de la ruta JAK/STAT y sobreexpresión de citocinas en malignidades sólidas y hematológicas como, sin limitarse a ellas, AML, ALL, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B grandes difusas y linfoma mediastinal de células B grandes, cáncer de próstata, colon y mama. La observación general del papel de JAK en el cáncer se refiere en Science 1997, 278:1309-1312; Oncogene 2007, 26: 6724-6737; Trends in Biochemical Sciences 2007, 33: 122-131, PNAS 2009, 106: 9414-9418, Anti-Cancer Agents Med Chem 2007, 7, 643-650.

Los datos de observaciones experimentales en ratones y clínicas han descifrado múltiples eventos de señalización mediados por JAKs en inmunidad innata y adaptada. La deficiencia de JAK3 o TYK2 tiene como resultado trastornos clínicos definidos, los cuales también son evidentes en modelos de ratones. Un fenotipo sorprendente asociado con las mutaciones de JAK3 inactivadoras es un síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (Science 1995, 270: 797-800, Hum Mutat. 2001, 18: 255-63), mientras que la mutación de TYK2 tiene como resultado otra inmunodeficiencia primaria denominada síndrome de hiperinmunoglobulina E autosómico recesivo (Immunity 2006, 25: 745-755). Estos datos combinados apoyan el uso de los inhibidores de JAK en varias enfermedades diferentes tales como las respuestas inmunitarias anómalas como alergias, asma, enfermedades autoinmunes, rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas como MPD, leucemias y linfomas. Las observaciones generales sobre la intervención farmacéutica en la ruta JAK/STAT se han revisado en J. Leukoc Biol. 2010, 88:1145-1156, Eur J. Cancer. 2010, 46: 1223-1231, Immunol Rev. 2009, 228: 273-287, Trends Blood. 2009, 114: 1289-1298, Clin Cancer Res. 2008, 14:3716-3721, Biochem. Sciences, 2007, 33: 122-131, Clin Cancer Res. 2006, 12: 6270s-6273s, Cancer Res 2006, 66: 3162-3168, AJP 2004, 165: 1449-146, Eur J Hum Genet. 2009, 17:1309-13.

Los derivados sustituidos de piridil- y pirimidinil-pirrol y su preparación se han revelado en el documento WO2007/110344, y se ha indicado su uso para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad desregulada de la proteína, en particular una actividad alterada de la cinasa Cdc7.

Pirrolo[2,3-B]piridinas y pirimidinasheteroaril sustituidas y su preparación se han revelado en el documento WO2007/070514. En particular, este documento revela varios pirazoles sustituidos útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de la cinasa Janus.

Los presentes inventores han descubierto que los pirroles sustituidos descritos abajo son potentes inhibidores de JAK y por tanto son útiles en la terapia contra el cáncer, los trastornos proliferativos celulares, las infecciones víricas, los trastornos inmunitarios, los trastornos neurodegenerativos, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades relacionadas con los huesos.

Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto pirrólico sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona del grupo consistente en:

- 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 123);
- 3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 124);
- 3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 125);
- 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 129);
- 3-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 130);
- 3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 131);
- 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 189);
- 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 190);
- 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 191);

- 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 197);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 198);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 199);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 204);
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 205);
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 206);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 211);
 5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 212);
 2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 213);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 218);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 219);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 220);
 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 229);
 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 234);
 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 235);
 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 236);
 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 237);
 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 241);
 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 244);
 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 245);
 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 246);
 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 256);
 4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 270);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 301);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 302);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 303);
 2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 318);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 321);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 322);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 323);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 331)
 y
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 335).

35 La presente revelación también da a conocer métodos para la preparación de compuestos pirrólicos, preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

La presente revelación también da a conocer un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con una actividad proteína cinasa desregulada, particularmente ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGFR1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, Lck, Lyn, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK2, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70, más particularmente cinasas de la familia JAK, las cuales comprenden la administración a un mamífero necesitado de ellas, más particularmente a un humano, de una cantidad eficaz de un compuesto pirrólico sustituido representado por la lista anterior.

Otra realización revelada en la presente revelación proporciona un compuesto para el uso en el tratamiento de una enfermedad causada por y/o asociada con una actividad desregulada de la proteína cinasa, seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos relacionados con el sistema inmunitario, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas con los huesos.

Otra realización revelada en la presente revelación proporciona un compuesto para el uso en el tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma de vejiga, mama, cerebro, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cabeza y cuello, esófago, vesícula, ovario, útero, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfoblástica aguda T y B (ALL), incluyendo DS-ALL, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett y linfoma de células del manto; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, leucemia megacarioblástica aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica, trastornos mieloproliferativos como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis primaria y mielofibrosis secundaria a PV y ET, leucemia mielomonocítica crónica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo sarcoma, fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi, mesotelioma.

- 5 La presente revelación revela también un compuesto para el uso en el tratamiento de tipos específicos de trastornos proliferativos celulares que incluyen, sin limitarse a: hiperplasia benigna de próstata, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis post-quirúrgica.
- 10 La presente revelación revela también un compuesto para el uso en el tratamiento de infecciones víricas que comprenden la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.
- 15 La presente revelación revela también un compuesto para el uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo pero sin limitarse a: rechazo de trasplantes, trastornos cutáneos como psoriasis, alergias, asma y enfermedades con mediación autoinmune como artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad de Crohn y esclerosis lateral amiotrófica.
- 20 La presente revelación revela también un compuesto para el uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, incluyendo pero sin limitarse a: enfermedad de Alzheimer, enfermedades nerviosas degenerativas, encefalitis, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS o enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedad de Pick.
- 25 La presente revelación revela también un compuesto para el uso en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, incluyendo pero sin limitarse a: aterosclerosis primaria o secundaria por diabetes, ataque cardíaco y ataque cerebral.
- 30 La presente revelación revela también un compuesto para el uso en el tratamiento de enfermedades de pérdida ósea, incluyendo pero sin limitarse a osteoporosis y metástasis ósea.
- 35 Además, la presente revelación revela también un compuesto para el uso en la angiogénesis tumoral y la inhibición de la metástasis, así como en el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos y en la enfermedad de injerto contra huésped.
- 40 Además, la presente revelación comprende también someter al mamífero necesitado de ello a una terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.
- 45 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 50 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de un compuesto de la lista anterior que comprende también uno o varios quimioterapéuticos - p. ej. agentes citostáticos o citotóxicos -, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, anti Abl, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de histona desacetilasas, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores de la ruta Akt, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de CDK, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.
- 55 La presente invención proporciona también un método in vitro para la inhibición de la actividad de las proteína cinasas de la familia JAK, el cual comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la lista anterior.
- 60 Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.
- Aún en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso como un medicamento.
- Además la invención proporciona un compuesto de la lista anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.
- 60 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la lista anterior incluyen las sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, p. ej., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, fumárico, láctico, oxálico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

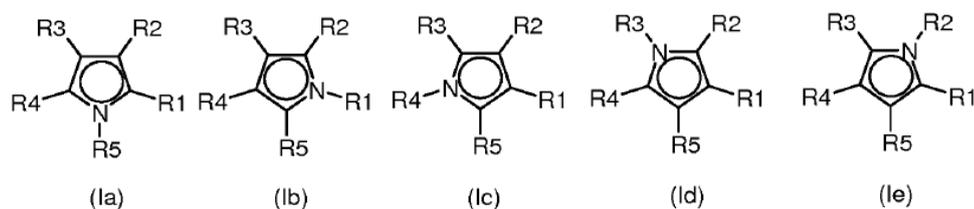
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la lista anterior incluyen las sales con bases orgánicas o inorgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas.

- 5 Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

15 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera dentro de esta revelación, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

En la presente descripción, a menos que se especifique de otro modo, los términos siguientes tienen los significados siguientes.

- 20 Un pirrol de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie)



donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba.

- 25 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", refiriéndose el término "aromático" a un sistema de enlace electrónico π completamente conjugado. El anillo arilo también puede estar opcionalmente fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, los grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.

- 30 El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 2,3-dihydrobenzotiofenilo, benzopirano, 2,3-dihydrobenzoxazinilo, 2,3-dihydroquinoxalinilo y similares.

- 40 Con el término "heterociclilo" (también conocido como "heterocicloalquilo") se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

45 Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

- 50 Con el término "cicloalquilo C₃-C₇" se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 7 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno.

- 55 Con el término "alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-hexenilo, y similares.

Con el término "alquino C₂-C₆ lineal o ramificado" se indica cualquiera de los grupos como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 4-pentinilo, y similares.

De acuerdo con la presente descripción y a menos que se indique de otro modo, cualquiera de los grupos anteriores R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 y R12 puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: átomo de halógeno, nitro, oxo (=O), ciano, alquilo C₁-C₆, alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo, heterocicilil-alquilo, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, alquil-heterociclilo, alquil-cicloalquilo, alquil-aril-alquilo, alquil-heteroaril-alquilo, alquil-heterocicilil-alquilo, alquil-cicloalquil-alquilo, alquil-heterocicilil-heterociclilo, heterocicilil-heterociclilo, heterocicilil-alquil-heterociclilo, heterocicilil-alquilamino, alquil-heterocicilil-alquil-amino, hidroxil, alcoxi, ariloxi, heterocicililoxi, alquil-heterocicililoxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterocicililcarboniloxi, alquilidenaminoxil, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo oxycarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, amino, ureido, alquilamino, amino-alquilamino, dialquilamino, dialquilamino-heterociclilo, dialquilamino-alquilamino, arilamino, arilalquilamino, diarilamino, heterocicililamino, alquil-heterocicililamino, alquil-heterocicililcarbonilo, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, alquil-heterocicililcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilamino-alquilamino, alcoxycarbonilheterocicilil-alquilamino, alcoxi-aril-alquilo, hidroxilamino-carbonilo, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicililaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato.

A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

A este respecto, con el término "átomo de halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término "ciano" se indica un residuo -CN.

Con el término "nitro" se indica un grupo -NO₂.

Con el término "alquilo o alcoxi polifluorado" se indica cualquiera de los grupos anteriores alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineales o ramificados los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con los términos "alcoxi", "ciciloxi", "ariloxi", "heterocicililoxi" y derivados de los mismos se indica cualquiera de los grupos anteriores alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o heterociclilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno (-O-).

A partir de todo lo anterior, resulta claro para el experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido también por arilo, donde arilo es como se define arriba.

Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterocicililcarbonilo, heterocicililcarbonilamino, cicloalquilo oxycarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo son como se define arriba.

La presente revelación también revela un proceso para la preparación de un compuesto de la lista anterior, mediante el uso de las rutas de reacción y esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica y materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos siguientes.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique de otro modo, los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Se apreciará que, donde se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (p. ej. temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones) también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios. Adicionalmente, como resultará evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. Son bien conocidos en la técnica los grupos protectores apropiados para varios grupos funcionales así como las condiciones apropiadas para la protección y desprotección de grupos funcionales particulares. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, y referencias citadas en el mismo.

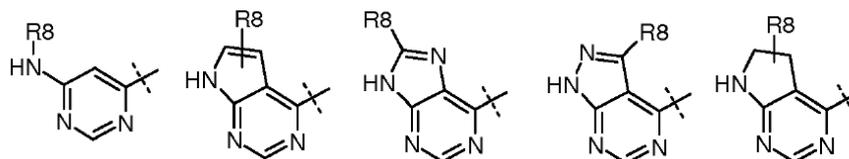
Un compuesto de la lista anterior se puede preparar de acuerdo con los procesos sintéticos generales decritos a continuación en los esquemas A, B, C, D, E y F.

El esquema indicado A muestra la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en el que

R1 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,

R3 es hidrógeno, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo,

R4 es un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido seleccionado entre



dónde:

R8 es hidrógeno, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo, COR₉, CONR₁₀R₁₁ y SO₂R₁₂,

donde:

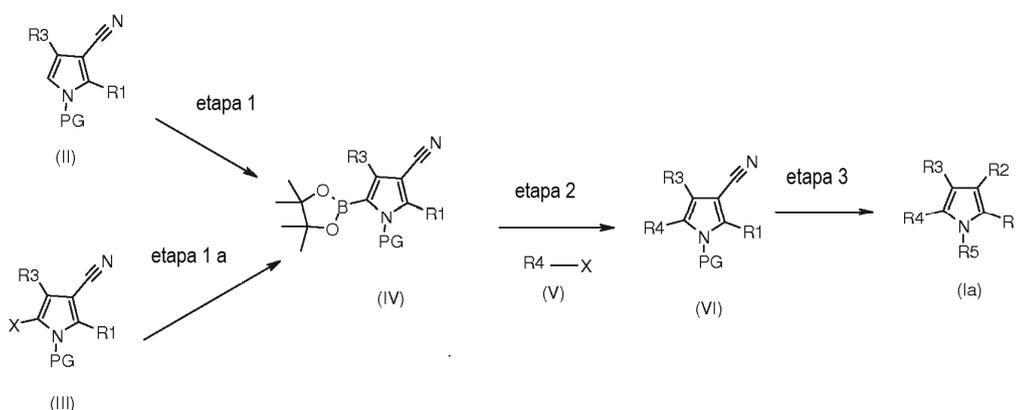
R9 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo;

R10 y R11 son independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo, o R10 y R11, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S;

R12 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo;

R2 es CN y R5 es hidrógeno.

Esquema A

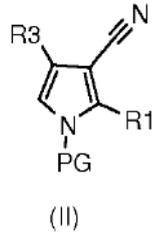


Es el esquema anterior R1, R3, R4 son como se define arriba, R2 es CN, R5 es hidrógeno, X es halógeno, y PG es un grupo protector como SEM, Boc o bencenosulfonilo.

Todos los expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

Correspondientemente, un proceso revelado en la presente revelación comprende las etapas siguientes:

Etapa 1: reacción de un derivado de fórmula (II)

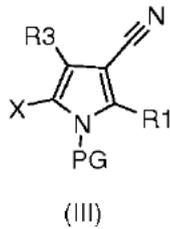


5

donde R1 y R3 son como se define arriba y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano;

10 Alternativamente:

Etapa 1a: reacción de un derivado halógeno de fórmula (III)

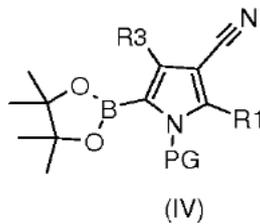


15

donde R1, R3 son como se define arriba, X es halógeno, y PG es un grupo protector como SEM, Boc, con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano;

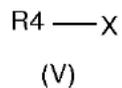
Etapa 2: reacción de acoplamiento catalizado por metal del compuesto resultante de fórmula (IV)

20



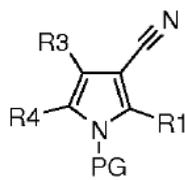
donde R1, R3 son como se define arriba y PG es un grupo protector como SEM, Boc, bencenosulfonilo con un derivado halógeno de fórmula (V)

25



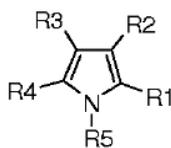
donde R4 es como se define arriba y X es halógeno;

30 Etapa 3: desprotección del compuesto resultante de fórmula (VI)



(VI)

donde R1, R3, R4 son como se define arriba y PG es un grupo protector como SEM, Boc, bencenosulfonilo para
 5 rendir un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

donde R1, R3, R4 son como se define arriba, R2 es CN y R5 es hidrógeno;
 10 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (Ia) en otro compuesto diferente de fórmula (Ia), y, si se
 desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (Ia) en otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo o
 convirtiendo una sal en el compuesto libre (Ia).

De acuerdo con la Etapa 1 del Esquema A, la conversión de un compuesto de fórmula general (II) en un compuesto
 15 de fórmula (IV) se puede llevar a cabo por reacción con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano en presencia
 de diisopropilamida de litio en THF a -78 °C.

De acuerdo con la Etapa 1a del Esquema A, la conversión de un derivado halogenado de fórmula general (III) en un
 20 compuesto de fórmula (IV) se puede llevar a cabo por un intercambio halógeno-litio posterior y la reacción con 2-
 isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano en THF a -78 °C (Q. Jiang, M. Ryan, P. Zhiccin, *J. Org. Chem.*, 2007,
 72, 6618-6620).

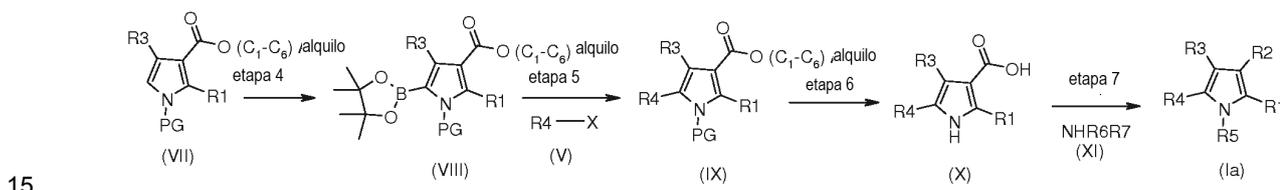
De acuerdo con la Etapa 2 del Esquema A, la reacción de acoplamiento catalizada por metal de un compuesto de
 25 fórmula (IV) con un derivado halógeno de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (VI) se puede
 llevar a cabo de formas diversas. Preferentemente, un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar a partir de un
 intermedio de fórmula (IV) mediante acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizado con Pd. Los acoplamientos catalizados
 con metales de transición de (hetero)aril haluros con ácidos (hetero)aril borónicos o ésteres borónicos son bien
 conocidos por los expertos en la materia, véanse las referencias: a) Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1979). "Palladium-
 30 Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds". *Chemical Reviews* 95 (7): 2457-2483; b) Suzuki, A.
 In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Diederich, F., y Stang, P. J., Eds.; Wiley-VC: New York, 1998, págs. 49-
 97. En la denominada reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de acoplamiento de ácidos (hetero)aril borónicos o
 ésteres borónicos con (hetero)aril haluros se activa típicamente mediante complejo de paladio. Los complejos fosfina-
 paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se usan para esta reacción pero también se puede emplear cloruro
 35 bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro paladio(II). Se añade una base como fosfato
 potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico, *t*-butóxido potásico, hidróxido de tetraetil amonio,
 trietilamina y se puede usar tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, etanol y tolueno como medio de reacción.
 El intervalo típico de temperaturas va desde temperatura ambiente hasta 150°C. Se puede emplear calentamiento
 40 convencional con radiación microondas. Los intervalos de duración de la reacción van desde unos 30 min hasta unas
 96 horas. Se han descrito en la bibliografía varias combinaciones Pd-catalizador/base/disolvente, las cuales permiten
 el ajuste de las condiciones de reacción para permitir un conjunto amplio de grupos funcionales adicionales en ambos
 compañeros de acoplamiento.

De acuerdo con la Etapa 3 del Esquema A, la eliminación del grupo protector PG en el anillo pirrol de un compuesto
 45 de fórmula (VI) se puede llevar a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica (Jolicoeur, B.; Capman,
 E. E.; Thommpson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* 2006, 62, 11531). Dependiendo del grupo protector de elección, se
 pueden emplear las condiciones siguientes: *tert*-butoxicarbonilo (Boc) se puede eliminar en presencia de TFA en DCM
 o por Na₂CO₃ en DME, DMF a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 130°C; 2-
 (trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y triisopropilsililo (TIPS) se pueden eliminar con TBAF, HF.Py o TFA en disolventes como
 THF, DCM a temperatura ambiente o por debajo; los grupos bencenosulfonilo (Bs) y toluensulfonilo (Ts) se pueden
 50 eliminar con KOH, NaOH, K₂CO₃, LiOH, Triton B, magnesiotambién en presencia de cloruro amónico en disolventes
 como metanol, tetrahidrofurano, dioxano a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo; el

grupo trimetilsililetilsulfonilo (SES) se puede eliminar usando TBAF en THF a temperatura ambiente; los grupos 4-metoxi-bencilo (MB) y 2,4-dimetoxibencilo (DMB) se pueden eliminar mediante la exposición a ácido en presencia de anisol para atrapar el ion bencil carbonio (p.ej. H₂SO₄5%, TFA, anisol).

- 5 La presente reivindicación revela también un proceso alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) en el que R₂ es CONR₆R₇, R₅ es hidrógeno y R₁, R₃, R₄ son como se define arriba y R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo, o R₆ y R₇, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, puede formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros que contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S.

Esquema B

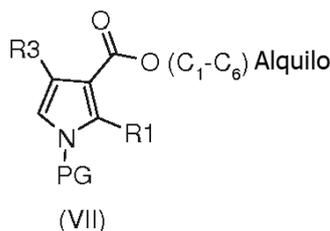


En el Esquema anterior R₂ es CONR₆R₇, R₅ es hidrógeno, R₁, R₃, R₄, R₆ y R₇ son como se define arriba, X es un halógeno y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo.

- 20 Todos aquellos expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación llevada a cabo de acuerdo con dichos métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o la realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

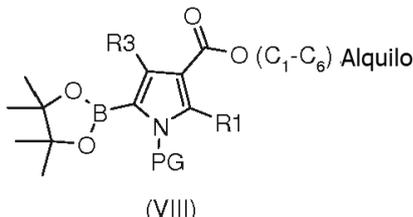
- 25 Correspondientemente, un proceso revelado en la presente revelación comprende las etapas siguientes:

Etapa 4: reacción de un derivado de fórmula (VII)



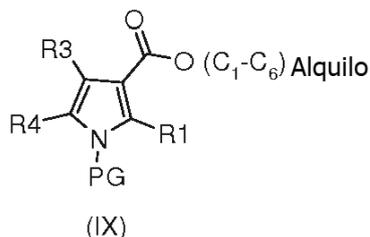
donde R₁ y R₃ son como se define arriba y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano;

Etapa 5: reacción de acoplamiento catalizada con metal del compuesto resultante de fórmula (VIII)



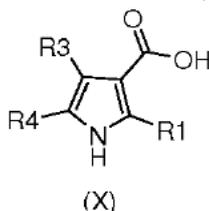
donde R₁ y R₃ son como se define arriba y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo con un derivado halógeno de fórmula (V), como se define arriba;

- 40 Etapa 6: hidrólisis bajo condiciones básicas del éster carboxílico resultante de fórmula (IX)

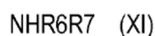


donde R1, R3, R4 y PG son como se define arriba;

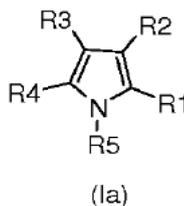
5 Etapa 7: amidación del ácido carboxílico resultante de fórmula (X)



donde R1, R3 y R4 son como se define arriba, mediante reacción con un derivado amina de fórmula (XI)



10 donde R6 y R7 son como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (Ia)



15 donde R2 es CONR6R7, R5 es hidrógeno, R1, R3, R4, R6 y R7 son como se define arriba; convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (Ia) en otro compuesto diferente de fórmula (Ia), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (Ia) en otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (Ia).

20 De acuerdo con la Etapa 4 del Esquema B, la conversión de un compuesto de fórmula general (VII) en un compuesto de fórmula (VIII) se puede llevar a cabo mediante la reacción ya descrita en la Etapa 1 del Esquema A.

25 De acuerdo con la etapa 5 del Esquema B, la reacción de acoplamiento catalizada con metal de un compuesto de fórmula (VIII) con un derivado halógeno de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (IX) se puede llevar a cabo en una variedad de formas ya descritas en la Etapa 2 del Esquema A.

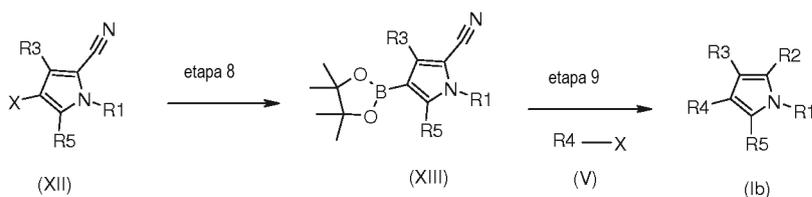
30 De acuerdo con la Etapa 6 del Esquema B, la hidrólisis del éster carboxílico resultante de fórmula (IX) en el ácido carboxílico de fórmula (X) se puede llevar a cabo de diversas formas. Típicamente se usa LiOH.H₂O en THF o NaOH o KOH en solución alcohólica, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 150°C, durante un tiempo en el intervalo entre unos 30 min hasta unas 96 horas. Se puede emplear calentamiento convencional con radiación microondas. Mientras tanto tiene lugar la eliminación del grupo protector bencenosulfonilo.

35 De acuerdo con la Etapa 7 del Esquema B, la conversión de un ácido carboxílico de fórmula (X) en una carboxamida de fórmula (Ia) se puede llevar a cabo en una variedad de formas y condiciones experimentales, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas. Como ejemplo, un compuesto de fórmula (X) se puede convertir en su correspondiente cloruro de acilo en presencia de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, en un disolvente apropiado, como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un periodo de tiempo variable entre aproximadamente 1 hora hasta unas 96 horas. El cloruro de acilo se puede aislar por evaporación del disolvente y siguiente reacción con solución de hidróxido amónico al 33% o con una amina NHR6R7 (XI) en un disolvente apropiado como tolueno, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un periodo de tiempo variable entre aproximadamente 1 hora hasta unas 96 horas. Alternativamente, un compuesto de fórmula (X) puede reaccionar con la sal de amonio de 1-hidroxibenzotriazol

con una amina NHR₆R₇ (XI) en presencia de una carbodiimida como dicitclohexil carbodiimida, diisopropil carbodiimida, sal del ácido clorhídrico de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida e hidroxibenzotriazol. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, dioxano, *N,N*-dimetilformamida y en presencia de un secuestrante de protones como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo, durante un tiempo en el intervalo entre unos 30 min hasta unas 96 horas.

El Esquema C presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (Ib) donde R₁, R₃, R₄ son como se define arriba, R₅ es hidrógeno, halógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo y heterocicilil-alquilo y R₂ es CN.

Esquema C

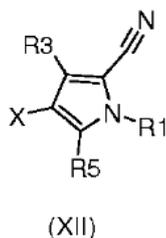


En el Esquema R₁, R₃, R₄ y R₅ son como se define arriba, X en halógeno y R₂ es CN.

Todos los expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

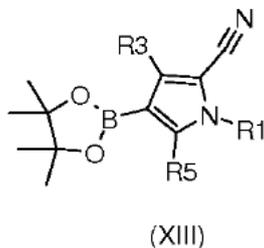
En consecuencia, un proceso revelado en la presente revelación comprende las etapas siguientes:

Etapa 8: reacción de un derivado halógeno de fórmula (XII)

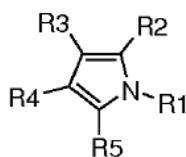


donde R₁, R₃ y R₅ son como se define arriba y X es halógeno con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano;

Etapa 9: reacción de acoplamiento catalizada con metal del compuesto resultante de fórmula (XIII)



donde R₁, R₃ y R₅ son como se define arriba, con un derivado halogenado de fórmula (V), como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (Ib)



(Ib)

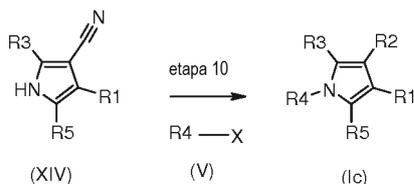
donde R1, R3, R4 y R5 son como se define arriba y R2 es CN;
 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (Ib) en otro compuesto diferente de fórmula (Ia), y, si se
 desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (Ib) en otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo o
 convirtiendo una sal en el compuesto libre (Ib).

De acuerdo con la Etapa 8 del Esquema C, la conversión de un derivado halogenado de fórmula general (XII) en un
 compuesto de fórmula (XIII) se puede llevar a cabo bajo la condición ya descrita en la Etapa 1a del Esquema A.

De acuerdo con la Etapa 9 del Esquema C, una reacción de acoplamiento catalizada con metal de un compuesto de
 fórmula (XIII) con un derivado halogenado de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (Ib) se puede
 llevar a cabo en una variedad de formas ya descritas en la Etapa 2 del Esquema A.

El Esquema D presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (Ic) donde R1, R3, R4 y R5 son como
 se define arriba y R2 es CN.

Esquema D

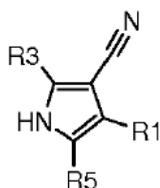


En el Esquema anterior R1, R3, R4 y R5 son como se define arriba, X es halógeno y R2 es CN.

Todos los expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos
 puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros
 reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

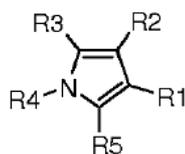
Por consiguiente, un proceso de la presente invención comprende la etapa siguiente:

Etapa 10: reacción de un derivado de fórmula (XIV)



(XIV)

donde R1, R3 y R5 son como se define arriba, con un derivado halogenado de fórmula (V), como se define arriba,
 en presencia de una base o metal catalizado para rendir un compuesto de fórmula (Ic)



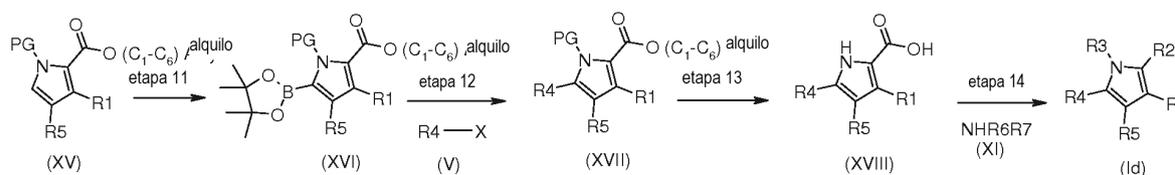
(Ic)

donde R1, R3, R4 y R5 son como se define arriba y R2 es CN;
 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (Ic) en otro compuesto diferente de fórmula (Ia), y, si se
 desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (Ic) en otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo o
 convirtiendo una sal en el compuesto libre (Ic).

De acuerdo con la Etapa 10 del Esquema D, una reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un derivado
 halogenado de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (Ic) se puede llevar a cabo en presencia de
 una base como hidruro sódico y se puede usar tetrahidrofurano o dioxano como medio de reacción. Típicamente las
 temperaturas están en el intervalo entre 5 °C hasta reflujo. La duración de la reacción está en el intervalo entre unos
 30 min hasta unas 24 horas. Alternativamente, la reacción de acoplamiento catalizada con metal de un compuesto de
 fórmula (XIV) con un derivado halogenado de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (Ic) se puede
 llevar a cabo en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladioy tri-*tert*-butilfosfina. Se añade una base como
 carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico y se puede usar tetrahidrofurano, dioxano, N,N-
 dimetilformamida y tolueno como medios de reacción. El intervalo típico de temperaturas va desde temperatura
 ambiente hasta 150°C. Se puede emplear calentamiento convencional con radiación microondas. Los intervalos de
 duración de la reacción van desde unos 30 min hasta unas 24 horas.

El Esquema E presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (Id) donde R2 es CONR6R7, R3 es
 hidrógeno y R1, R4, R5, R6 y R7 son como se define arriba.

Esquema E

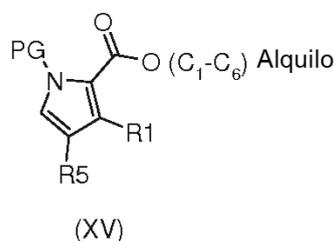


En el Esquema anterior R2 es CONR6R7, R3 es hidrógeno y R1, R4, R5, R6 y R7 son como se define arriba, X es
 halógeno y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo.

Todos aquellos expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación llevada a cabo de acuerdo con dichos
 métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio
 a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o la realización de modificaciones rutinarias de las condiciones
 de reacción.

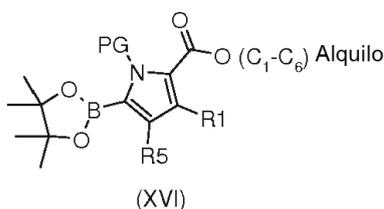
Por consiguiente, un proceso revelado en la presente revelación comprende las etapas siguientes:

Etapa 11: reacción de un derivado de fórmula (XV)



donde R1 y R5 son como se define arriba y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo con 2-isopropoxi-
 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano;

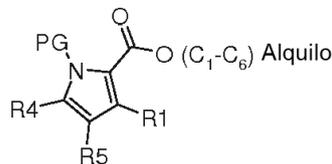
Etapa 12: reacción de acoplamiento catalizada con metal del compuesto resultante de fórmula (XVI)



donde R1 y R5 son como se define arriba y PG es un grupo protector como bencenosulfonilo con un derivado halogenado de fórmula (V), como se define arriba;

Etapa 13: hidrólisis bajo condiciones básicas del éster carboxílico resultante de fórmula (XVII)

5

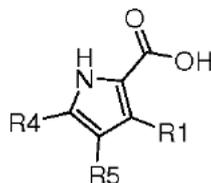


(XVII)

donde R1, R4 y R5 son como se define arriba y PG es un grupo protector;

Etapa 14: amidación del ácido carboxílico resultante de fórmula (XVIII)

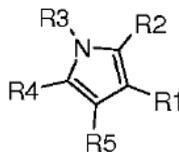
10



(XVIII)

donde R1, R4 y R5 son como se define arriba, mediante reacción con un derivado de amina de fórmula (XI), como se define arriba, para rendir un compuesto de fórmula (Id)

15



(Id)

donde R1, R4, R5, R6 y R7 son como se define arriba y R3 es hidrógeno;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (Id) en otro compuesto diferente de fórmula (Id), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (Id) en otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (Id).

20

De acuerdo con la Etapa 11 del Esquema E, la conversión de un compuesto de fórmula general (XV) en un compuesto de fórmula (XVI) se puede llevar a cabo mediante la reacción ya descrita en la Etapa 1 del Esquema A.

25

De acuerdo con la Etapa 12 del Esquema E, la reacción de acoplamiento catalizada con metal de un compuesto de fórmula (XVI) con un derivado halogenado de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (XVII) se puede llevar a cabo en una variedad de formas ya descritas en la Etapa 2 del Esquema A.

30

De acuerdo con la Etapa 13 del Esquema E, la hidrólisis del éster carboxílico resultante de fórmula general (XVII) en el compuesto carboxílico de fórmula (XVIII) se puede llevar a cabo mediante la reacción ya descrita en la Etapa 6 del Esquema B.

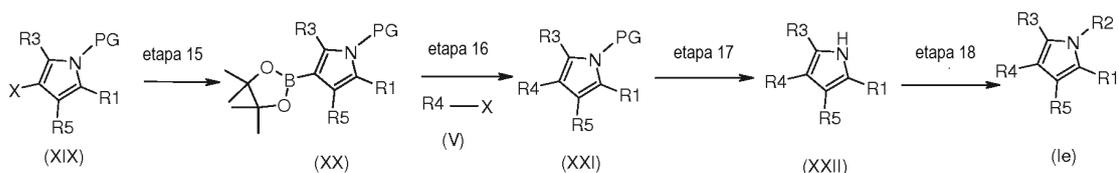
35

De acuerdo con la Etapa 14 del Esquema E, la conversión del ácido carboxílico de fórmula (XVIII) en una carboxamida de fórmula (Id) se puede llevar a cabo en una variedad de formas y condiciones experimentales, ya descritas en la Etapa 7 del Esquema B.

40

El Esquema F presentado muestra la preparación de un compuesto de fórmula (Ie) donde R2 es CONR6R7 y R1, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se define arriba.

Esquema F

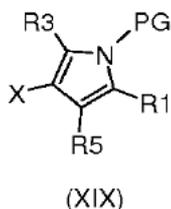


En el Esquema anterior R1, R3, R4 y R5 son como se define arriba, R2 es CONR6R7 donde R6 y R7 son como se define arriba, X es halógeno y PG es un grupo protector como Boc.

5 Todos los expertos en la materia apreciarán que cualquier transformación realizada de acuerdo con dichos métodos puede necesitar modificaciones estándar tales como, por ejemplo, protección de grupos interferentes, cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realización de modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

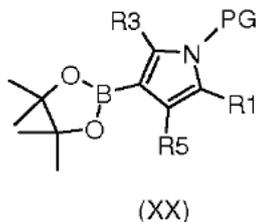
10 Correspondientemente, un proceso revelado en la presente revelación comprende las etapas siguientes:

Etapa 15: reacción de un derivado halogenado de fórmula (XIX)



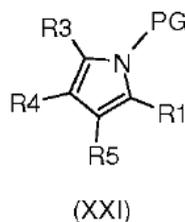
15 donde R1, R3 y R5 son como se define arriba, PG es un grupo protector como Boc y X es halógeno con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano;

Etapa 16: reacción de acoplamiento catalizada con metal del compuesto resultante de fórmula (XX)



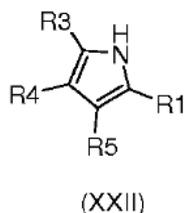
20 donde R1, R3 y R5 son como se define arriba, PG es un grupo protector como Boc, con un derivado de halógeno de fórmula (V), como se define arriba;

Etapa 17: desprotección del compuesto resultante de fórmula (XXI)

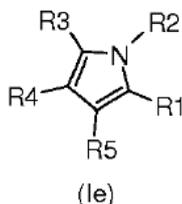


30 donde R1, R3, R4 y R5 son como se define arriba y PG es un grupo protector como Boc;

Etapa 18: reacción del compuesto resultante de fórmula (XXII)



donde R1, R3, R4 y R5 son como se define arriba, con un derivado de amina de fórmula (XI), como se define arriba, en presencia de trifosgeno, para rendir un compuesto de fórmula (Ie)



5

donde R2 es CONR6R7 y R1, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se define arriba; convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (Ie) en otro compuesto diferente de fórmula (Ie), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (Ie) en otra sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto libre (Ie).

10

De acuerdo con la Etapa 15 del Esquema F, la conversión de un derivado de halógeno de fórmula general (XIX) en un compuesto de fórmula (XX) se puede llevar a cabo bajo la condición ya descrita en la Etapa 1a del Esquema A.

15 De acuerdo con la Etapa 16 del Esquema F, la reacción de acoplamiento catalizada con metal de un compuesto de fórmula (XX) con un derivado halogenado de fórmula general (V) para rendir un compuesto de fórmula (XXI) se puede llevar a cabo en una variedad de formas ya descritas en la Etapa 2 del Esquema A.

20 De acuerdo con la Etapa 17 del Esquema F, la desprotección del compuesto de fórmula (XXI) para rendir un compuesto de fórmula (XXII) se puede llevar a cabo bajo la condición ya descrita en la Etapa 3 del Esquema A.

25 De acuerdo con la Etapa 18 del Esquema F, el compuesto de fórmula (XII) reacciona con una amina de fórmula (XI) en presencia de trifosgeno para rendir un compuesto de fórmula (Ie). LA reacción se lleva a cabo en un hidrocarburo halogenado apropiado, preferentemente diclorometano, y en presencia de una amina apropiada como diisopropiletilamina o trietilamina a temperatura ambiente.

30 Como se indica arriba, un compuesto de fórmula (Ia)-(Ie), el cual se prepara de acuerdo con los procesos objeto de la invención, se puede convertir convenientemente en otro compuesto de fórmula (Ia)-(Ie) operando conforme a condiciones sintéticas bien conocidas, siendo los siguientes ejemplos de posibles conversiones:

conv.1) conversión de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), donde R2 es CN, en el correspondiente compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) donde R2 es CONH₂, por hidrólisis en condiciones ácidas, realizada preferentemente en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético y ácido sulfúrico concentrado, más preferentemente en relaciones entre 1 a 1 hasta 5 a 1, opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura entre temperatura ambiente y 120°C, en particular a una temperatura entre 60°C hasta 90°C.

conv.2) conversión de un compuesto de fórmula (Id), (Ie) donde R2 es CONH₂, en el correspondiente compuesto de fórmula (Id), (Ie), donde R2 es CONR6R7 donde R6 y R7 son como se define arriba pero no son ambos hidrógeno; mediante *tert*-butoxicarbonilación exhaustiva de un compuesto de fórmula (Id)-(Ie), tratamiento con un derivado de amina de fórmula (XXXIII)

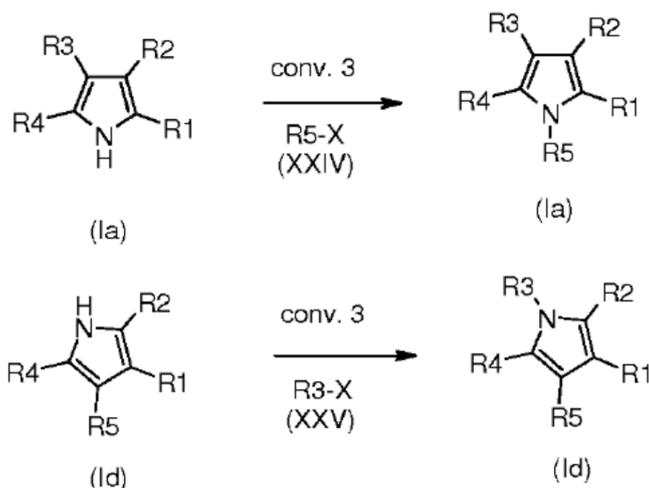
40



45 donde R6 y R7 son como se define arriba pero no son ambos hidrógenos y desprotección de los grupos protectores *tert*-butoxicarbonilo (Conversión suave de carboxamidas primarias a amidas sustituidas (S. K. Davidsen y col. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5482-5485).

conv.3) conversión de un compuesto de fórmula (Ia), donde R5 es hidrógeno o (Id) donde R3 es hidrógeno, en el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) o (Id), donde R5 o R3 respectivamente es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil-alquilo, heterociclilo y heterociclil-alquilo

50



mediante tratamiento con un haluro de alquilo opcionalmente sustituido de fórmula R5-X (XXIV) o R3-X (XXV), donde R5 o R3 es como se define arriba y X es halógeno, en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida y en presencia de una base a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo desde unos 30 min hasta unas 96 horas.

No es necesario decir que cualquiera de los intermedios de los procesos descritos arriba también puede convertirse en intermedios diferentes, si se desea y es necesario, operando de forma análoga como en cualquiera de las reacciones de conversión descritas aquí anteriormente.

A partir de todo lo anterior, resulta evidente para el experto en la materia que al preparar los compuestos de la presente invención de acuerdo con cualquiera de las variantes del proceso mencionadas anteriormente, los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de partida o los intermedios de los mismos que pueden dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan ser protegidos adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Del mismo modo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Como ya se apreciará, si los compuestos de la presente invención preparados de acuerdo con el proceso descrito anteriormente se obtienen como mezcla de isómeros, se describe su separación en los isómeros individuales de la presente invención usando técnicas convencionales.

Los compuestos finales pueden ser aislados y purificados usando procedimientos convencionales, por ejemplo cromatografía y/o cristalización y formación de sales.

Los compuestos de la lista anterior se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la lista anterior o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse posteriormente con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

La síntesis de un compuesto de la presente invención, de acuerdo con los procesos sintéticos descritos arriba, se puede llevar a cabo de forma gradual, por lo cual cada intermedio es aislado y purificado mediante técnicas de purificación estándar, como por ejemplo, cromatografía de columna, antes de llevar a cabo la reacción posterior. Alternativamente, se pueden llevar a cabo dos o más etapas de la secuencia sintética en un procedimiento denominado "one-pot", como se conoce en la técnica, de modo que sólo se aísla y purifica el compuesto resultante de las dos o más etapas.

En casos en los que un compuesto de la presente invención contiene uno o varios centros asimétricos, dicho compuesto puede separarse en los isómeros individuales mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Dichos experimentos comprenden técnicas cromatográficas estándar, incluyendo cromatografía que usa fase estacionaria quiral, o cristalización. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o varios centros asimétricos se presentan, por ejemplo en *Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., - Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.*

De acuerdo con cualquier variante de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, los materiales de partida y cualquier otro reactivo son conocidos o se preparan fácilmente de acuerdo con métodos conocidos o como se describe a continuación en la parte experimental.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación D; los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar como se describe en la parte experimental,

- Preparación C; los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación E y O; los compuestos de la fórmula (XII) se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación H; los compuestos de la fórmula (XIV) se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación K; los compuestos de la fórmula (XV) se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación L; los compuestos de la fórmula (XIX) se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación M; los compuestos de la fórmula (V) están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse con métodos conocidos o se pueden preparar como se describe en la parte experimental, Preparación N; los compuestos de la fórmula (XI) están disponibles comercialmente.
- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerígenos conocidos como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citoestáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores COX-2), inhibidores de matriz metaloproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER2, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de otros cdks, agentes ligantes de tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II y similares.
- Si se formula como una dosis fija, esta combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los intervalos de dosificación aprobados.
- Los compuestos de la lista anterior pueden ser utilizados secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación en combinación es inadecuada.
- Los compuestos de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej. a humanos, pueden ser administrados mediante las vías habituales y el nivel de dosificación dependerá de la edad, el peso, las condiciones del paciente y la vía de administración.
- Por ejemplo, una dosis adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de la invención puede variar desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces diarias. Los compuestos de la invención pueden ser administrados en una variedad de formas de dosificación, p. ej. oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o comprimidos con recubrimiento de película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en la forma de supositorios, parenteralmente, p. ej., subcutáneamente, intramuscularmente, o a través de infusión o inyección intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.
- La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina de metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; tintes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no-tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser preparadas de forma conocida, por ejemplo, mediante mezcla, granulación, compresión, grajeado, o procesos de recubrimiento con película.
- Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.
- Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyección intramuscular pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej. propilenglicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.
- Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente pueden estar en la forma de soluciones estériles acuosas, isotónicas, soluciones salinas o pueden contener propilenglicol como portador.

Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., grasa de cacao, polietilenglicol, un surfactante de éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán o lecitina.

5 Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin imponer ninguna limitación a la misma, se presentan ahora los siguientes ejemplos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

10 Para una referencia a la lista anterior de compuestos de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental (Experimentos 1, 2, 9, 11, 12, 13, 14 y 15) y las reivindicaciones. En referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos aquí, u otros métodos, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Métodos generales analíticos y de purificación

15 La cromatografía de capa fina se realizó en placas gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ pre-recubiertas. La cromatografía de columna se realizó bien en sílice bajo presión media (gel de sílice Merck 40-63 mm) o se llevó a cabo usando un sistema Biotage SP1 Flash Purification con cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados (Biotage o Varian). Los componentes se visualizaron mediante luz UV (λ : 254 nm) y vapor de yodo. Cuando fue necesario los componentes se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 x 50 mm, 5 mm) o en una columna Waters X Terra RP 18 (30 x 150 mm, 5 mm) usando un HPLC 600 preparativo equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZMD, ionización de electroespray, modo positivo. Método 1: Fase A: TFA 0,1%/ACN 95/5; Fase B: ACN/H₂O 95/5. Gradiente de 10 a 90% B en 8 min, manteniendo 90% B 2 min; flujo 20 mL/min. Método 2: Fase A: NH₄OH 0,05%/ACN 95/5; Fase B: ACN/H₂O 95/5. Gradiente de 10 a 100% B en 8 min, manteniendo 100% B 2 min. Flujo 20 mL/min.

20 Los espectros ¹H-RMN se registraron en DMSO-d₆ o CDCl₃ en un espectrómetro Varian Inova 400 operando a 400,50 MHz para ¹H y en un espectrómetro Varian Inova 500 operando a 499,75 MHz. La señal de disolvente residual se usó como referencia (δ = 2,50 o 7,27 ppm). Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las siguientes abreviaturas se usan para multiplicidades: s = singulete; br. s. = señal ancha; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes.

25 Los espectros de masas Electropray (ESI) se obtuvieron en una trampa de iones Finnigan LCQ.

35 A menos que se especifique de otro modo, todos los componentes finales fueron homogéneos (pureza inferior al 95%), determinado por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los análisis HPLC-UV-MS, usado para evaluar la pureza de los compuestos, se llevaron a cabo combinando el instrumento MS de trampa de iones con sistema HPLC SSP4000 (Thermo Separation Products) equipado con un muestreador automático LC Pal (CTC Analytics) y detector de matriz de diodos UV6000LP (detección UV 215-400 nm). El control instrumental, la adquisición de datos y el procesamiento se llevaron a cabo con el software Xcalibur 1.2 (Finnigan). La cromatografía HPLC se realizó a temperatura ambiente y flujo 1 mL/min usando una columna Waters X Terra RP 18 (4.6 x 50 mm; 3.5 mm). La fase móvil A fue tampón acetato amónico 5 mM (pH 5.5 con ácido acético): acetonitrilo 90:10, y la fase móvil B tampón fue acetato amónico 5 mM (pH 5.5 con ácido acético): acetonitrilo 10:90; el gradiente fue de 0 a 100% B en 7 minutos después se mantuvo a 100% B durante 2 minutos antes del reequilibrado.

45 Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) ESI(+) se obtuvieron en un Waters Q-ToF Ultima directamente conectado con un micro HPLC 1100 Agilent como se describe previamente (Colombo, M.; Riccardi-Sirtori, F.; Rizzo, V.; *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 511-517).

50 En los ejemplos siguientes así como a lo largo de la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

ABREVIATURAS

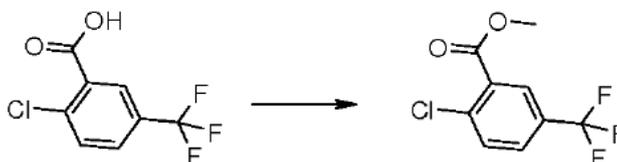
ACN	acetonitrilo	LiOH.H ₂ O	hidróxido de litio monohidrato
AcOH	ácido acético	M	Molar
Boc	terc-butiloxicarbonilo	MeOH	Metanol
n-BuLi	n-butililitio	MeNH ₂	Metilamina
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio	mg	miligramo(s)
CuCl	cloruro de cobre(I)	min	Minutos
CuI	yoduro de cobre(I)	μ L	microlitro(s)
DCM	diclorometano	mL	mililitro(s)
DIAD	di- <i>iso</i> -propil azadicarboxilato	mmol	milimol(s)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropietilamina	mol	mol(s)

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	N	Normal
DMSO	dimetil sulfóxido	NaCl	cloruro sódico
eq	equivalentes	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
ESI	ionización por electrospray	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
EtOAc	acetato de etilo	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
EDCI	clorhidratode <i>N</i> -etil- <i>N'</i> , <i>N'</i> -diisopropil carbodiimida	NaH	hidruro sódico
Et ₂ O	éter dietílico	NaHCO ₃	hidrógeno carbonato sódico
EtOH	etanol	NaOH	hidróxido sódico
g	gramo(s)	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
h	hora(s)	NH ₄ Cl	cloruro amónico
HCl	ácido clorhídrico	NH ₄ OH	hidróxido amónico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
HOBt.NH ₃	1 <i>H</i> -benzotriazol-1-ol amónica	sal Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II)
K ₂ CO ₃	carbonato potásicoPdCl ₂ (dppf)	cloruro de[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II)	
K ₃ PO ₄ .3H ₂ O	fosfato potásico trihidrato	Ph ₃ P	Trifenilfosfina
KOH	hidróxido potásico	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
<i>t</i> BuOK	terc-butóxidopotásico	SOCl ₂	cloruro de tionilo
LDA	diisopropilamide de litio	TEA	trietilamina
LiCl	cloruro de litio	TFA	ácido trifluoroacético
LiHMDS	hexametildisilazida de litio	THF	Tetrahidrofurano

Preparación A

2-cloro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

5



10

A una solución de ácido 2-cloro-5-(trifluorometil)benzoico (8,96 g, 40 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió ácido sulfúrico (96%, 4 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en solución saturada de Na₂CO₃ a 5 °C bajo agitación, y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, con salmuera acuosa, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite (8,79 g, 92%).

15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 2,2, 8.2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)benzoico, se preparó el compuesto siguiente:

20 2-metil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

25 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoico, se preparó el compuesto siguiente:

2-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Preparación B

5-cloro-2-etilbenzoato de metilo

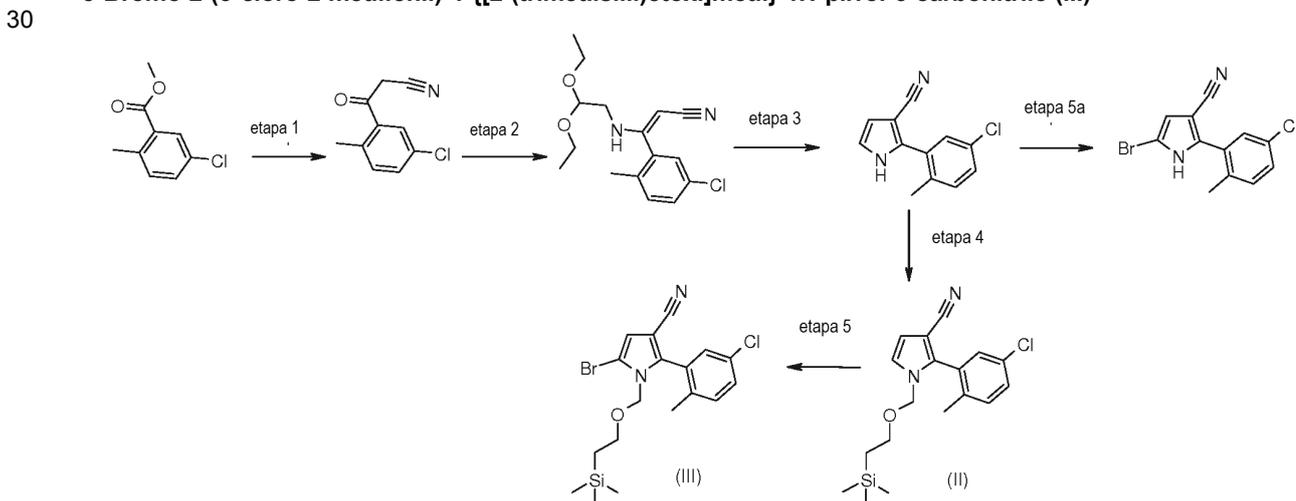
5 En un 500 mL matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador y válvula de tres vías conectada a argón y vacío se cargaron 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (15,0 g, 60 mmol), ácido etilborónico (5,3 g, 72 mmol), $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (48,0 g, 180 mmol), triciclohexilfosfina (1,7 g, 6 mmol) y tolueno (250 mL) y agua (12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces llenando por detrás con argón cada vez antes de cargar $Pd(OAc)_2$ (0,673 g, 3 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó cuatro veces por
10 detrás con argón cada vez y después se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró y después se diluyó con EtOAc (400 mL) y agua (300 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 97/3) para obtener el compuesto del título (9,3 g, 78%).

15 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 (q, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 1,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo, se preparó el
20 compuesto siguiente:

2-etil-5-(trifluorometil)benzoato de metilo

25 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,04 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,5, 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Preparación C: Preparación de compuestos de fórmula (III)**5-Bromo-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (III)****Etapa 1: 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-oxopropanonitrilo**

35 A una solución de LiHMDS (76 mL, solución 1M) en THF (70 mL) enfriada a -78°C se le añadió ACN (4,1 mL, 79 mmol) gota a gota. La solución se agitó a -78°C durante 1 h, y se añadió una solución de 5-cloro-2-metilbenzoato de metilo (7,38 g, 40 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. Después se añadió NH_4Cl (110 mL, solución acuosa al 10%) y la mezcla se extrajo con EtOAc (120 mL). La capa acuosa se siguió extrayendo con EtOAc (80 mL), se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc 85/15) para rendir el compuesto del título (6,2 g, 80%).
40

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 7,29 – 7,47 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapas 2: 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-[(2,2-dietoxietil)amino]prop-2-enonitrilo

Una mezcla de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-oxopropanonitrilo (4,65 g, 24 mmol), 2-aminoacetaldehído dietilacetal (3,85 mL, 26,5 mmol) y tolueno (150 mL) se agitó a reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno en el aparato Dean-Stark. La mezcla se evaporó al vacío y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapas 3: 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se añadió el crudo 3-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[(2,2-dietoxietil)amino]prop-2-enonitrilo disuelto en DCM (10 mL) a TFA (20 mL) a 5 °C. Tras agitación a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con agua salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano, gradiente de elución de 0% a 20%) rindió el compuesto del título (2,31 g, 45%, 2 etapas).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (br. s., 1H), 7,42 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,42 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo del derivado de benzoato apropiado, se prepararon los compuestos siguientes:

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (br. s., 1H), 7,47 – 7,52 (m, 1H), 7,41 – 7,46 (m, 1H), 7,31 – 7,37 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 2,81 Hz, 1H), 6,53 – 6,61 (m, 1H), 2,58 (q, *J* = 7,53 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,51 Hz, 3H).

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (br. s., 1H), 7,80 – 7,96 (m, 3H), 7,12 (t, *J* = 2,81 Hz, 1H), 6,65 (t, *J* = 2,69 Hz, 1H).

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (br. s., 1H), 7,74 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 2,75 Hz, 1H), 6,62 (t, *J* = 2,61 Hz, 1H), 2,36 – 2,39 (m, 3H).

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (br. s., 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,46, 8,06 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 2,75 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 2,75 Hz, 1H), 2,69 (q, *J* = 7,51 Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,11 – 1,52 (m, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,51 Hz, 1H).

2-Fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (br. s., 1H), 7,94 (dd, *J* = 1,28, 8,42 Hz, 2H), 7,76 (dd, *J* = 1,28, 8,42 Hz, 2H), 7,49 – 7,54 (m, 2H), 7,36 – 7,42 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 2,84 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 2,38, 2,93 Hz, 1H).

Etapas 4: 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (II)

NaH (dispersión en aceite mineral al 60%, 0,452 g, 11,3 mmol) se añadió a una suspensión de 2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (1,733 g, 8,0 mmol) en THF seco (25 mL) a 0 °C. La reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 20 min, después se añadió 2-[[clorometoxi]etil](trimetilsilil)etano (2,0 mL, 11,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución saturada de NaCl (30 mL) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 35 mL). La fase orgánica separada se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título (2,637 g, 95%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (dd, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,27 – 3,30 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 0,69 – 0,76 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₂₃ClN₂O₂Si + H⁺ 347,1341, encontrado 347,1345.

Etapas 5: 5-Bromo-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

A una solución de 2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (2,5 g, 7,2 mmol) en MeOH/THF 2/1 (450 mL) se añadió NBS (1,281 g, 7,2 mmol) en tres porciones a lo largo de 3 h a 5 °C. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente tras cada adición. La mezcla se evaporó al vacío. Se añadió solución saturada de

NaCl y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se secó con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó y el crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (2,14 g, 70%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 – 7,57 (m, 1H), 7,40 – 7,48 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,17 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,27 – 3,30 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,62 – 0,82 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₂₂BrClN₂O₂Si + H⁺425,0446, encontrado 425,0441.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo del carbonitrilo sustituido apropiado, se prepararon los compuestos siguientes:

5-Bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (III)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,51 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,40 – 2,47 (m, 1H), 2,29 – 2,36 (m, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,65 – 0,78 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₄BrClN₂O₂Si + Na⁺439,0603, encontrado 439,0600.

5-Bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo(III)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,93 – 8,01 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,27 – 3,30 (m, 2H), 0,61 – 0,77 (m, 2H), -0,11 (m, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₉BrClF₃N₂O₂Si + Na⁺500,9983, encontrado 500,9982.

5-Bromo-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo(III)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 – 7,90 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,15(d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,28 – 3,30 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 0,62 – 0,75 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₂BrF₃N₂O₂Si + Na⁺481,0529, encontrado 481,0531.

5-Bromo-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (III)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (dd, *J* = 1,5, 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,30 (m, 2H), 2,55 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (qd, *J* = 7,4, 14,7 Hz, 1H), 1,08 - 1,12 (m, 3H), 0,65 - 0,76 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₂₄BrF₃N₂O₂Si + Na⁺495,0685, encontrado 495,0689.

5-Bromo-2-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (III)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,51 – 7,63 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,34 - 3,38 (m, 2H), 0,71 - 0,78 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₂₁BrN₂O₂Si + H⁺377,0680, encontrado 377,0685.

Etapa 5a: 5-Bromo-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

A una solución de 2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (400 mg, 1,85 mmol) en ACN (20 mL) se añadió NBS (329 mg, 1,85 mmol) en dos porciones durante 2 h a 5 °C. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente tras cada adición. La mezcla se evaporó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (379 mg, 69%).

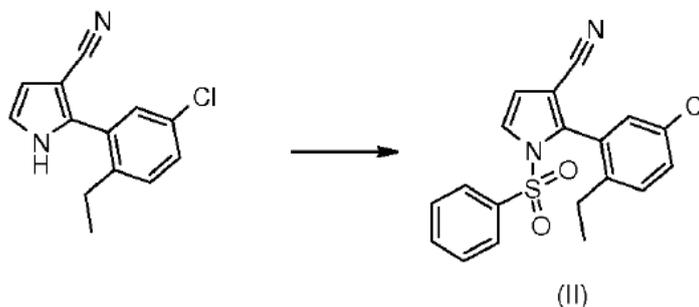
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,72 (br. s., 1H), 7,44 – 7,48 (m, 1H), 7,38 – 7,44 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo 2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto siguiente:

5-Bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

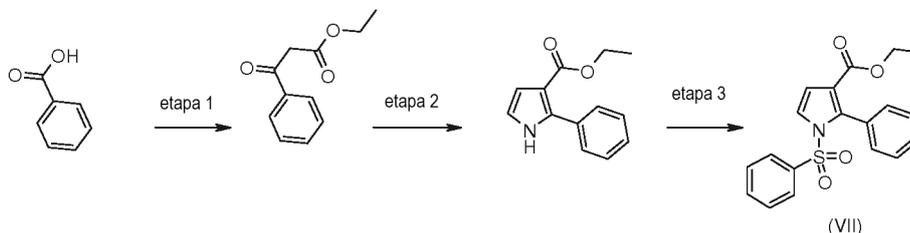
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,73 (br. s., 1H), 7,51 (dd, *J* = 2,20, 8,43 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,42 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,58 (q, *J* = 7,57 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

Preparación D: Preparación de compuestos de fórmula (II)

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo(II)

5 A una solución de 2-(5-cloro-2-etilfenil)-pirrol-3-carbonitrilo (1,26 g, 5,46 mmol) en DMF (13 mL) se añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 262 mg, 6,55 mmol) a 5 °C, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se añadió gota a gota cloruro de benenosulfonilo (0,766 mL, 6,01 mmol). Tras 24 h la mezcla de reacción se añadió a agua (50 mL) bajo agitación. Se añadió EtOAc (75 mL), se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para rendir un aceite, el cual se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto de título (1,44 g, 71%).

15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 – 7,87 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,7, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,01 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H).

Preparación E: Preparación de compuestos de fórmula (VII)**2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (VII)****Etapa 1: Etil 3-oxo-3-fenilpropanoato-1H-imidazol**

25 Se añadió carbonildiimidazol (7,31 g, 45 mmol) a una solución de ácido benzoico (5,0 g, 41 mmol) en DMF (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 2 horas se añadieron cloruro de magnesio (4,68 g, 49 mmol) y monoetil malonato potásico (14 g, 82 mmol). La mezcla se calentó a 100°C bajo agitación hasta completar la reacción, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente a 750 mL de agua helada consiguiendo la precipitación de un sólido. El sólido se recuperó por filtración obteniéndose el compuesto del título (8,66 g, 81,1%), el cual se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

30 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (br. s., 1 H), 7,71 – 7,81 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

35 Se añadió cloruro de acetilo (4,17 g, 53,14 mmol) a una solución de 2,2-dietoxietanamina (6,43 g, 48,3 mmol) y TEA (6,84 g, 67,62 mmol) en EtOAc (70 mL), a temperatura ambiente. Tras 1 h se añadió EtOH (0,7 mL). LA suspensión resultante se agitó durante 1 h, y después se filtró. Se eliminó el EtOAc por evaporación a partir de los licores de filtración rindiendo *N*-(2,2-dietoxietil)acetamida como un aceite, el cual se usó en la etapa siguiente sin más purificación. Etil 3-oxo-3-fenilpropanoato-1H-imidazol (8,66 g, 33,26 mmol) en TFA (10,6 mL) se trató con *N*-(2,2-dietoxietil)acetamida (48,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 60 min a 60 °C, después se eliminó el TFA por evaporación y el residuo oleoso se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con agua y una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se recuperó y el disolvente se evaporó rindiendo un aceite oscuro. El aceite se trató con EtOH (28 mL) y NaOH 2N (14 mL), la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se añadió lentamente a agua helada obteniendo tras filtración el compuesto de título (6,2 g, 55,8%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (br. s., 1H), 7,53 – 7,61 (m, 2H), 7,38 – 7,43 (m, 2H), 7,31 – 7,36 (m, 1H), 6,84 (t, $J = 2,75$ Hz, 1H), 6,53 (t, $J = 2,75$ Hz, 1H), 4,10 (q, $J = 7,02$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H).

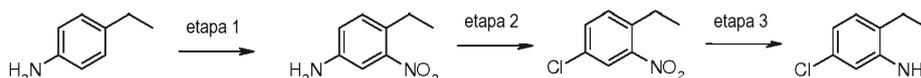
5 Etapa 3: 2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 2-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,65 mmol) en DMF (12 mL) se añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 223 mg, 5,58 mmol) a 5 °C, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,653 mL, 5,11 mmol) gota a gota. Tras 2 h la mezcla de reacción se añadió a agua y hielo bajo agitación. Se añadió EtOAc (150 mL), se separó la capa orgánica y se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para rendir un aceite, el cual se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (ciclohexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (1,24 g, 75%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 – 7,75 (m, 1H), 7,62 – 7,65 (m, 1H), 7,50 – 7,55 (m, 2H), 7,40 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,39 (m, 2H), 7,24 – 7,30 (m, 2H), 6,90 – 6,98 (m, 2H), 6,72 – 6,76 (m, 1H), 3,88 – 3,94 (m, 2H), 0,82 – 0,96 (m, 3H).

Preparación F

20 5-Cloro-2-etilanilina



25 Etapa 1: 4-Etil-3-nitroanilina

Se añadió 4-etilanilina (10,3 mL, 82,5 mmol) gota a gota a ácido sulfúrico (96%, 63 mL), se enfrió a 8 °C, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, antes de la adición de una mezcla de ácido nítrico (100%, 4 mL) y ácido sulfúrico (96%, 10 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó después a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo (200 mL) y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido se suspendió con agua (100 mL) y se neutralizó con NH_4OH (35%). El precipitado se filtró y se secó en el horno para obtener un sólido marrón claro (10,0 g, 73%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,63 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Etapa 2: 4-Cloro-1-etil-2-nitrobenceno

Una solución de nitrito sódico en agua (4,2 g, 60 mmol, 5 M, 12 mL) se añadió gota a gota a una solución enfriada (5 °C) de 4-etil-3-nitroanilina (10 g, 60 mmol) en HCl conc. (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. Después se añadió CuCl (9,5 g, 96 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80 °C durante una hora más. Tras el enfriado la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 . Después el crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (6,28 g, 56%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,78 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)

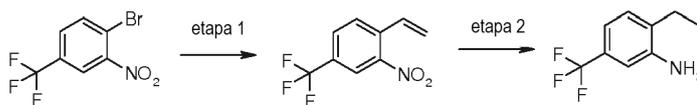
Etapa 3: 5-Cloro-2-etilanilina

Una solución de hidrato de hidracina (6,95 mL, 134,7 mmol) en metanol (50 mL) se añadió gota a gota a una solución de 4-cloro-1-etil-2-nitrobenceno (6,25 g, 33,7 mmol) en metanol (120 mL), en presencia de cloruro de hierro (III) (547 mg, 3,4 mmol) y charcoal activado (547 mg) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 14 h. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró y purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto de título como un aceite rosa claro (5,09 g, 97%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 2,2, 8,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,39 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

60 Preparación G

2-Etil-5-(trifluorometil)anilina



Etapa 1: 1-Etenil-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno

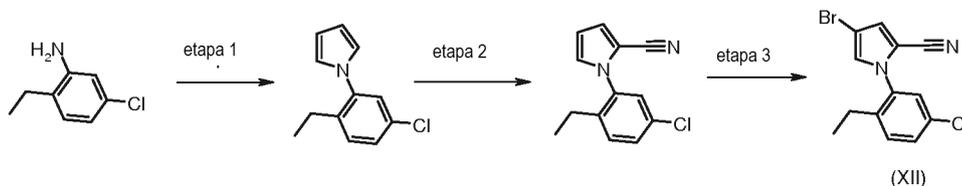
- 5 Se disolvió 1-Bromo-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (6,14 mL, 40,1 mmol) en 2-propanol (200 mL). A esta mezcla se añadieron TEA (19,8 mL, 140,3 mmol) y vinil trifluoroborato potásico (6,44 g, 48,1 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces llenando por detrás con argón cada vez antes de cargar PdCl₂(dppf) (1,5 g, 2,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó cuatro veces llenando por detrás con argón cada vez y después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró y después se diluyó con EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (5,6 g, 64%).
- 10
- 15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,1, 17,3 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-Etil-5-(trifluorometil)anilina

- 20 1-Etenil-2-nitro-4-(trifluorometil)benzeno (2,2 g, 10,13 mmol) disuelto en THF (150 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (40 psi) en presencia de Pd/C 10% (200 mg) durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (1,76 g, 92%).
- 25 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,61 – 6,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,48 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Preparación H: Preparación de compuestos de fórmula (XII)

30 4-Bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (XII)



Etapa 1: 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol

- 35 Se calentó a reflujo 5-Cloro-2-etilanilina (10,8 g, 69,44 mmol) y 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (9,87 mL, 76,38 mmol) durante 3 h en AcOH (20 mL). La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó en EtOAc, se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃, salmuera, y después se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (gradiente de elución de 0% a 15% de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título (12,52 g, 88%).
- 40 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 – 7,47 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 6,23 (t, *J* = 2,1 Hz, 2H), 2,46 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

45 Etapa 2: 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

- A una solución de 1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol (11,8 g, 57,56 mmol) en ACN anhidro (150 ml) se añadió clorosulfonyl isocianato (5,32 mL, 61,11 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y después se añadió DMF (12 mL) a esta mezcla gota a gota. Tras agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se agitó durante 10 min y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El crudo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (gradiente de elución de 0% a 15% de EtOAc en hexano) para rendir el compuesto del título (10,62 g, 80%).
- 50

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 – 7,62 (m, 1H), 7,51 – 7,55 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 1,5, 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 1,5, 3,9 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 2,7, 4,0 Hz, 1H), 2,33 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa 3: 4-Bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo

A una solución de 1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (2,307 g, 10 mmol) en THF (50 mL) se le añadió una solución de NBS (1,87 g, 10,5 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 90 min y después se añadió una solución de NBS (356 mg, 2 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 90 min y después se evaporó al vacío. Se añadió solución saturada de NaCl y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se evaporó y el crudo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (gradiente de elución de 0% a 15% de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título (2,38 g, 77%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,64 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,34 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de la anilina apropiada, se prepararon los compuestos siguientes:

4-Bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (XII)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,59 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,06 (s, 1H).

4-Bromo-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (XII)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

4-Bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (XII)

ESI (+) MS: m/z 330 (MH^+).

4-Bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (XII)

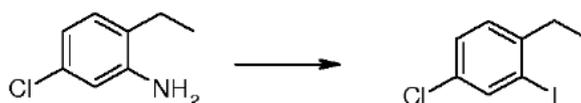
^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 – 7,95 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,44 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

4-Bromo-1-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (XII)

ESI (+) MS: m/z 248 (MH^+).

Preparación I

4-Cloro-2-yodo-1-etilbenceno

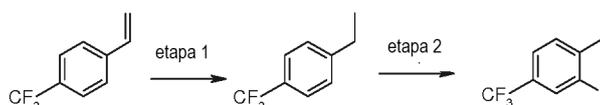


Una mezcla de 5-cloro-2-etilanilina (3,35 g, 21,5 mmol), ácido p-toluensulfónico (12,29 g, 64,6 mmol) y agua (2,15 mL) se trituraron en un mortero durante unos pocos minutos, para obtener una pasta homogénea a la cual se añadió nitrito sódico (3,71 g, 53,8 mmol) y la pasta se trituró durante 10 min. Se añadió yoduro potásico sólido (8,94 g, 53,8 mmol) y la pasta se trituró durante 20 min. Después la pasta se disolvió en agua (50 mL) y se trató con sulfito sódico (sol. ac. al 10%), antes de extraerse con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y el crudo se purificó por cromatografía flash (hexano) para obtener el compuesto del título como aceite amarillo claro (4,35 g, 76%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,2, 8,30 Hz, 1H), 7,29 – 7,35 (m, 1H), 2,66 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Preparación J

1-Etil-2-yodo-4-(trifluorometil)benceno



Etapa 1: 1-Etil-4-(trifluorometil)benceno

5 Una solución de 1-etil-4-(trifluorometil)benceno (1,72 mL, 11,6 mmol) en THF (60 mL) se agitó en presencia de Pd/C (10%, 400 mg), bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 7 h. El sólido se filtró a través de Celite (se lavó con DCM) y el filtrado se concentró cuidadosamente, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 20 °C a 200mmHg. La solución concentrada así obtenida se usó en la etapa siguiente sin más manipulación.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,70 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

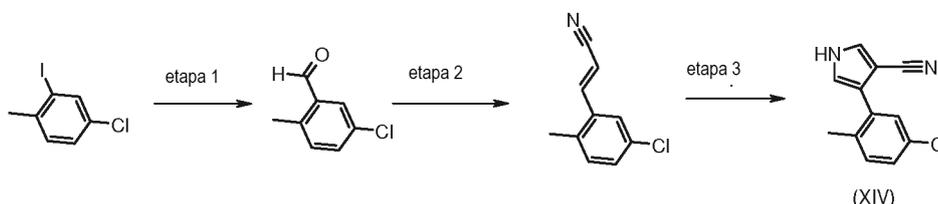
Etapa 2: 1-Etil-2-yodo-4-(trifluorometil)benceno

15 Se añadió ácido sulfúrico (96%, 1,9 mL) gota a gota a una solución de peryodatosódico (3,73 g, 17,4 mmol) y yodo (2,95 g, 11,6 mmol) en una mezcla de ácido acético (8,45 mL) y anhídrido acético (4,23 mL) a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de 1-etil-4-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante un periodo de 24 horas. Se añadió una solución de metabisulfito sódico (10 %) para enfriar el yodo restante y se añadió sucesivamente NaOH (35%) para alcanzar pH=7. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. Una vez que se eliminó el disolvente, el crudo se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (dq, *J* = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,75 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,75 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,51 Hz, 3H).

25 Preparación K: Preparación de compuestos de fórmula (XIV)

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (XIV)



30

Etapa 1: 5-Cloro-2-metilbenzaldehído

A una solución de 4-cloro-2-yodo-1-metilbenceno (5,0 g, 19,8 mmol) en THF (40 mL) se añadió *n*-BuLi (2,5 M in hexano, 8,72 mL, 21,8 mmol) lentamente gota a gota a -78 °C bajo argón. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió DMF (7,7 mL, 99 mmol), seguido de calentamiento a temperatura ambiente en 4 h t enfriado con HCl 1N (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con HCl 1N (50 mL) y Et₂O, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera acuosa, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para rendir en compuesto del título (3,14 g, 94%) como un aceite amarillo.

40 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

Etapa 2: 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-acrilonitrilo

45 A una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 60%, 950 mg, 23,28 mmol) en THF seco (43 mL) se añadió una solución de dietilcianometilfosfonato (3,67 mL, 23,28 mmol) en THF (17 mL) a 5 °C gota a gota durante 20 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. La suspensión se agitó a 5 °C durante 60 min. Una solución de 5-cloro-2-metilbenzaldehído (2,99 g, 19,4 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota durante 20 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua y se evaporó el disolvente, el residuo se partió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente bajo presión reducida para rendir el compuesto del título (3,26 g, 95%) como un aceite amarillo claro.

55 Etapa 3: 4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo

A una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 60%, 263 mg, 6,58 mmol) en THF seco (40 mL) se añadió una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-acrilonitrilo (970 mg, 15,48 mmol) y (p-toluenesulfonyl)metilisocianuro (1,28 g, 6,58 mmol) en THF (20 mL) a 5 °C gota a gota durante 10 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua y se evaporó el disolvente, el residuo se particionó entre DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el crudo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (hexano/EtOAc 7/3) para obtener el compuesto del título (497 mg, 42%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (br. s., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 – 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo del yodo-benceno sustituido apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(5 Cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (XIV)

ESI (+) MS: *m/z* 231 (MH⁺).

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (XIV)

ESI (+) MS: *m/z* 271 (MH⁺).

4-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (XIV)

ESI (+) MS: *m/z* 251 (MH⁺).

4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (XIV)

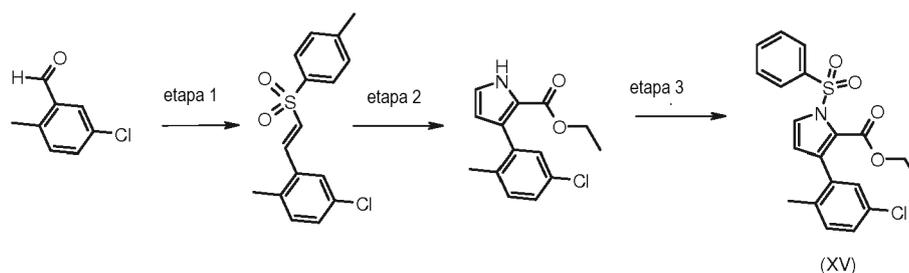
ESI (+) MS: *m/z* 265 (MH⁺).

4-Fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (XIV)

ESI (+) MS: *m/z* 169 (MH⁺).

Preparación L: Preparación de compuestos de fórmula (XV)

3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato (XV) de etilo



Etapa 1: (E)-2-(5-Cloro-2-metilfenil)etenil 4-metilfenil sulfona

A una solución de metil-(4-metilfenil)sulfona (6,74 g, 39,6 mmol) en THF (200 mL) se añade n-BuLi (2,5 M en hexano, 34,8 mL, 87,12 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de argón. Tras agitar durante 30 min a 0 °C se añadió dietilclorofosfato (5,70 mL, 39,6 mmol) en THF (30 mL) lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de una solución de 5-cloro-2-metil-benzaldehído (6,1 g, 39,6 mmol) en THF (10 mL). Tras agitación a -78 °C durante 1 h, la temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para rendir un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó en horno bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido beige (8,24 g, 68%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 – 7,85 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,72 (m, 1H), 7,62 – 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,43 (m, 1H), 7,30 – 7,34 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 2: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

5 A una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 60%, 2,25 g, 56,19 mmol) en THF seco (140 mL) se añadió una solución de (*E*)-2-(5-cloro-2-metilfenil)etenil 4-metilfenil sulfona (8,18 g, 26,76 mmol) y isocianoacetato de etilo (5,85 mL, 53,52 mmol) en THF (200 mL) gota a gota a temperatura ambiente durante 1 h, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se añadieron agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para rendir un aceite marrón, el cual se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (3,44 g, 49%).

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (br. s., 1H), 7,19 – 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,02 – 7,08 (m, 1H), 6,14 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H).

Etapa 3: 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

15 A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (526 mg, 2 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 96 mg, 2,4 mmol) a 5 °C, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se añadió cloruro de benzenosulfonilo (0,306 mL, 2,4 mmol) gota a gota. Tras 2,5 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se añadió a agua y hielo bajo agitación. Se añadió EtOAc, la capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para rendir un aceite, el cual se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (hexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (783 mg, 97%).

20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, *J* = 1,0, 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,83 (m, 1H), 7,62 – 7,75 (m, 2H), 7,29 – 7,35 (m, 1H), 7,23 – 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 0,82 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo del benzaldehído sustituido apropiado, se prepararon los siguientes compuestos:

30 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XV)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 – 8,06 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 7,77 – 7,82 (m, 1H), 7,68 – 7,73 (m, 2H), 7,34 – 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,31 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 7,08 Hz, 2H), 2,28 – 2,40 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H), 0,78 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H)

35 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XV)

ESI (+) MS: *m/z* 458 (MH⁺).

40 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XV)

ESI (+) MS: *m/z* 438 (MH⁺).

45 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XV)

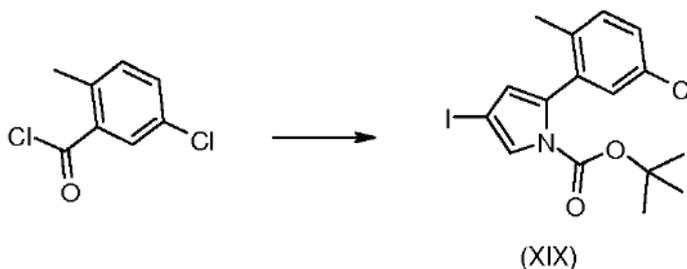
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (dd, *J* = 1,19, 8,52 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 3,11 Hz, 1H), 7,79 – 7,82 (m, 1H), 7,69 – 7,73 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 3,88 (q, *J* = 7,02 Hz, 2H), 2,43 – 2,49 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,51 Hz, 3H), 0,71 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H).

50 Etil 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XV)

ESI (+) MS: *m/z* 356 (MH⁺).

Preparación M: Preparación de compuestos de fórmula (XIX)

55 2-(5-cloro-2-metilfenil)-4-yodo-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (XIX)



5 PdCl₂(PPh₃)₂ (70 mg, 0,10 mmol) y CuI (39 mg, 0,20 mmol) se colocaron bajo argón en un recipiente de tapa roscada secado al fuego. Se añadió THF seco (25 mL) y la mezcla se desgasificó con argón. TEA (0,69 mL, 5,00 mmol), cloruro de 5-cloro-2-metilbenzoilo (945 mg, 5,00 mmol), y prop-2-inilcarbamato de *tert*-butilo (776 mg, 5,00 mmol) se añadieron sucesivamente a la mezcla, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Yoduro sódico (3,79 g, 25,0 mmol), ácido toluen-4-sulfónico monohidrato (1,94 g, 10,0 mmol), y alcohol *tert*-butílico (5 mL) se añadieron sucesivamente a la mezcla, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (50 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. Tras la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se absorbió sobre Celite y se cromatógrafió en gel de sílice (hexano/EtOAc 95/5) para rendir el compuesto del título (1,04 g, 50%) como un sólido incoloro.

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,30 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H) 2,38 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

15 De acuerdo con este procedimiento y usando el cloruro de acilo apropiado, se prepararon los siguientes compuestos

2-(5-cloro-2-etilfenil)-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (XIX)

20 ESI (+) MS: *m/z* 432 (MH⁺).

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (XIX)

ESI (+) MS: *m/z* 472 (MH⁺).

25 **2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (XIX)**

ESI (+) MS: *m/z* 452 (MH⁺).

2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (XIX)

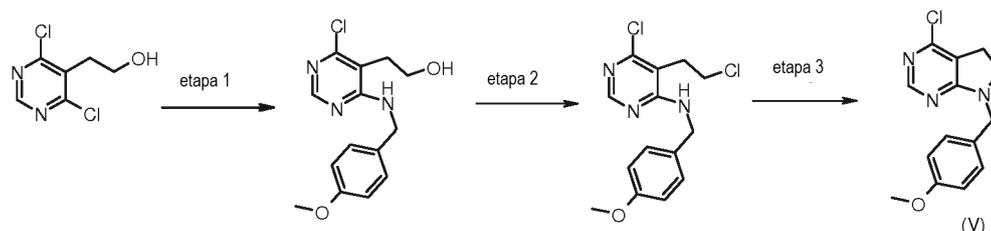
30 ESI (+) MS: *m/z* 466 (MH⁺).

2-(fenil)-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (XIX)

35 ESI (+) MS: *m/z* 370 (MH⁺).

Preparación N: Preparación de compuestos de fórmula (V)

40 **4-Cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (V)**



Etapa 1: 2-{4-Cloro-6-[(4-metoxibencil)amino]pirimidin-5-il}etanol

45 A una solución de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol (470 mg, 2,43 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió DIPEA (592 mL, 2,9 mmol) y 4-metoxibencilamina (380 mL, 3,40 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite (520 mg, 73%).

50 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51 – 3,61 (m, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Etapa 2: 6-Cloro-5-(2-cloroetil)-N-(4-metoxibencil)pirimidin-4-amina

55 2-{4-Cloro-6-[(4-metoxibencil)amino]pirimidin-5-il}etanol (293 mg, 1 mmol) en tolueno (5 mL) se trató con SOCl₂ (145 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y después se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite. El producto crudo se usó para la reacción siguiente sin purificación.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 5,59$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

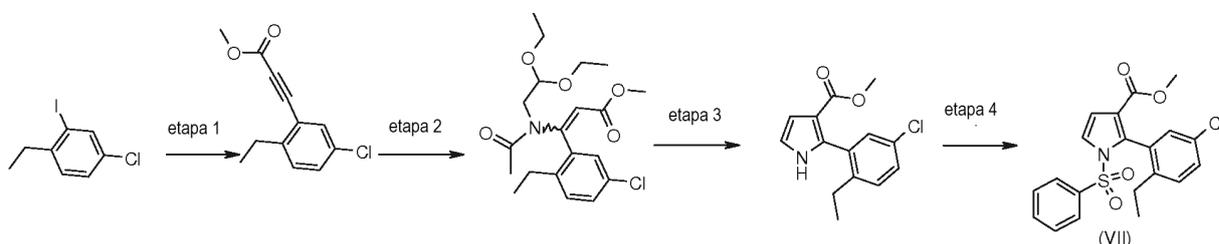
5 Etapa 3: 4-Cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 6-cloro-5-(2-cloroetil)-*N*-(4-metoxibencil)pirimidin-4-amina en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol) y después se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite (261 mg, 95%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H).

15 Preparación O: Preparación de compuestos de fórmula (VII)

2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (VII)



20 Etapa 1: 3-(5-cloro-2-etilfenil)prop-2-inoato de metilo

A una solución de 4-cloro-1-etil-2-yodo-benceno (2,66 g, 10 mmol) y propiolato de metilo (1,79 mL, 20 mmol) en DMF (20 mL) se añadió Cu_2O (1,43 g, 10 mmol). La reacción se calentó a 110 °C (temperatura del baño de aceite) durante 20 h con agitación mecánica. La reacción se filtró sobre un lecho de Celite, el tapón se lavó con EtOAc (100 mL) y el filtrado se lavó primero con agua, después con salmuera. El secado con sulfato sódico de la fase orgánica, evaporación y purificación del crudo por cromatografía en gel de sílice (heptano/Et $_2$ O 95/5) rindió el compuesto del título como un aceite (1,29 g, 58%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,57$ Hz, 3H).

Etapa 2: 3-[acetil(2,2-dietoxietil)amino]-3-(5-cloro-2-etilfenil)prop-2-enoato de metilo

3-(5-cloro-2-etilfenil)prop-2-inoato de metilo (500 mg, 2,25 mmol) en DMF (4,5 mL) se trató con 2,2-dietoxietanamina (0,368 mL, 2,48 mmol) y se calentó a 110 °C (temperatura del baño de aceite) durante 18 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el crudo se calentó bajo reflujo en anhídrido acético (9 mL). Tras 10 h se completó la reacción y la eliminación de los volátiles bajo presión reducida rindió el compuesto del título, el cual se empleó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 3: 2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

3-[acetil(2,2-dietoxietil)amino]-3-(5-cloro-2-etilfenil)prop-2-enoato de metilo (2,25 mmol) en DCM (0,350 mL) se añadió a cloruro de magnesio (43 mg, 0,45 mmol) en TFA (0,6 mL), se calentó a 65 °C (temperatura del baño de aceite). Tras 0,5 h se evaporó la reacción y el crudo se aisló por cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 8:2) rindiendo el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (142 mg, 24%).

ESI (+) MS: m/z 264 (MH^+).

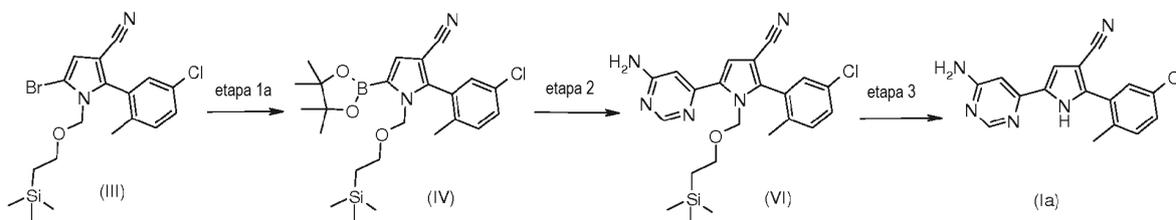
Etapa 4: 2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,76 mmol) en DMF (3 mL) se añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 36 mg, 0,91 mmol) a 5 °C, bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (0,106 mL, 0,83 mmol). Tras 2 h la mezcla de reacción se añadió a agua y hielo bajo agitación. Se añadió EtOAc (30 mL), la capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para rendir un aceite, el cual se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (ciclohexano/EtOAc 9/1) para obtener el compuesto del título (248 mg, 81%).

ESI (+) MS: m/z 404 (MH^+).

Ejemplo 1

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 1)



Esquema A: etapas 1a, 2, 3

Etapa 1a: 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (IV)

A una solución de 5-bromo-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (948 mg, 2,23 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,683 mL, 3,35 mmol) a la mezcla a -78°C bajo argón. Se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 1,95 mL, 5,025 mmol) lentamente gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió MeOH (1,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente tras elevar lentamente la temperatura. Se añadió solución de NH_4Cl (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL), se lavó con salmuera acuosa, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, se concentró bajo presión reducida y se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 2: 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (VI)

En un matraz de 500 mL de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador y válvula de tres vías conectada a argón y vacío se cargaron 2-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo procedente de la etapa anterior, 6-yodopirimidin-4-amina (740 mg, 3,35 mmol), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 2\text{M}$ (3,35 mL, 6,70 mmol) y dioxano (22 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces llenando por detrás con argón cada vez antes de cargar $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (182 mg, 0,223 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó cuatro veces por detrás con argón cada vez y después se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró y después se diluyó con EtOAc (30 mL) y agua (10 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa (2 x 20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (DCM/MeOH/ NH_3 7N en MeOH 97/2/1) para obtener el compuesto del título (343 mg, 35%, 2 etapas).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,40 (s, 1H), 7,52 – 7,58 (m, 1H), 7,39 – 7,51 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,78 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,02 – 3,17 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 0,53 – 0,63 (m, 1H), -0,18 (s, 9H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{OSi} + \text{H}^+$ 440,1668, encontrado 440,1671.

Etapa 3: 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se añadió TFA (1,4 mL) a una solución de 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (61 mg, 0,14 mmol) en DCM seco (2,8 mL) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se trató con EtOH (3 mL), NH_4OH 33% (0,4 mL) y se agitó durante 0,5 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH/ NH_3 7N en MeOH 93/7/0.7) para obtener el compuesto del título como un sólido (28 mg, 65%).

^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (br. s., 1H), 8,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,48 – 7,53 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 2)ESI (+) MS: *m/z* 324 (MH⁺).

5 De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 3)10 ESI (+) MS: *m/z* 334 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

15 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 4)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (br. s., 1H), 12,21 (br. s., 1H), 8,75 (s, 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,5, 3,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 2H), 7,39 – 7,43 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

20 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₂ClN₅ + H⁺ 334,0854, encontrado 334,0860.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

25 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 5)ESI (+) MS: *m/z* 335 (MH⁺).

30 De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 6)35 ESI (+) MS: *m/z* 335 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

40 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(pirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 7)40 ESI (+) MS: *m/z* 334 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

45 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 8)ESI (+) MS: *m/z* 336 (MH⁺).

50 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a, se preparó el compuesto siguiente:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 9)

55 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,71 (br. s., 1H), 8,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

60 HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₄ClN₅ + H⁺ 324,1011, encontrado 324,1007.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

65 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 10)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,78 (br. s., 1H), 8,54 (br. s., 1H), 8,19 (br. s., 1H), 7,52 – 7,61 (m, 1H), 7,42- 7,52 (m, 3H), 6,90 (br. s., 1H), 2,89 (br. s., 3H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₆ClN₅ + H⁺338,1167, encontrado 338,1169.

5 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

10 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 11)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (br. s., 1H), 12,21 (br. s., 1H), 8,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 – 7,66 (m, 1H), 7,50 – 7,55 (m, 1H), 7,40 – 7,47 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,65 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

15 HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₄ClN₅ + H⁺348,1011, encontrado 348,1014.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

20 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 12)**

ESI (+) MS: *m/z* 349 (MH⁺).

25 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

30 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 13)**

ESI (+) MS: *m/z* 349 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

35 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 14)**

ESI (+) MS: *m/z* 348 (MH⁺).

40 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

45 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 15)**

ESI (+) MS: *m/z* 350 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a, se preparó el compuesto siguiente:

50 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 16)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (br. s., 1H), 8,38 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 – 7,92 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,75 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H).

55 HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₉ClF₃N₅ + H⁺364,0572, encontrado 364,0572.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

60 **2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 17)**

65 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,53 – 13,20 (m, 1H), 8,44 (br. s., 1H), 7,72 – 8,05 (m, 3H), 7,23 – 7,56 (m, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 2,84 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₁ClF₃N₅ + H⁺378,0728, encontrado 378,0732.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 18)

ESI (+) MS: m/z 388 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 19)

ESI (+) MS: m/z 389 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 20)

ESI (+) MS: m/z 389 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 21)

ESI (+) MS: m/z 388 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 22)

ESI (+) MS: m/z 390 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a, se preparó el compuesto siguiente:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 23)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (br. s., 1H), 8,37 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₂F₃N₅ + H⁺344,1118, encontrado 344,1116.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 24)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,76 (br. s., 1H), 8,42 (br. s., 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (br. s., 2H), 6,81 (br. s., 1H), 2,83 (d, *J* = 4,21 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄F₃N₅ + H⁺358,1274, encontrado 358,1271.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

5 **2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 25)**

ESI (+) MS: m/z 368 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

10 **2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 26)**

ESI (+) MS: m/z 368 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

20 **2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 27)**

ESI (+) MS: m/z 370 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a, se preparó el compuesto siguiente:

25 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 28)**

ESI (+) MS: m/z 358 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

30 **5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 29)**

ESI (+) MS: m/z 372 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

35 **2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 30)**

45 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (br. s., 1H), 12,22 (br. s., 1H), 8,74 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,66 (m, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,76 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

ESI (+) MS: m/z 382 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

50 **2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 31)**

ESI (+) MS: m/z 382 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

55 **5-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 32)**

60 ESI (+) MS: m/z 384 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a, se preparó el compuesto siguiente:

5 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 33)**

ESI (+) MS: m/z 262 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

15 **5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 34)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (br. s., 1H), 8,54 (br. s., 1H), 7,79-7,88 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 2,90 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃N₅ + H⁺ 276,1244, encontrado 276,1243.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

25 **2-Fenil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 35)**

ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

35 **2-Fenil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 36)**

ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

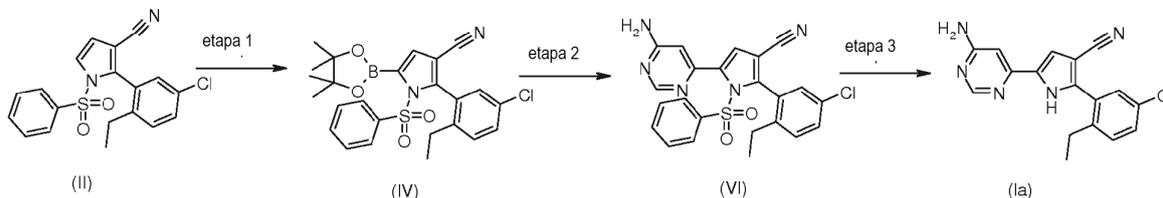
De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 5-bromo-2-fenil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo en la Etapa 1a y usando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

40 **2-Fenil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 37)**

ESI (+) MS: m/z 288 (MH⁺).

45 **Ejemplo 2**

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 9)



Esquema A: etapas 1, 2, 3

50 **Etapas 1:** **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (IV)**

A una solución de 2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (1,02 g, 2,77 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,791 mL, 3,88 mmol) en THF (8,5 mL) se añadió lentamente gota a gota LDA (2M en THF/heptano/etilbenceno, 4,6 mL, 9,15 mmol) a -78 °C bajo argón. Tras 50 min, se añadió MeOH (4 mL), se dejó aumentar y se añadió solución de NH₄Cl (20 mL) gota a gota a temperatura ambiente. Después la reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título que se usó sin más purificación.

Etapa 2: 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (VI)

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (2,77 mmol), 6-yodopirimidin-4-amina (918 mg, 4,16 mmol), PdCl₂(dppf) (226 mg, 0,277 mmol) y Cs₂CO₃(2,71 g, 8,31 mmol) se desgasificaron y se rellenaron con argón y después se disolvieron en dioxano (20 mL) y agua (4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera acuosa, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (DCM/MeOH/7 N NH₃ en MeOH 95/5/0,5) para obtener el compuesto (540 mg, 39%, 2 Etapas).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (d, *J* = 0,92 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,42 Hz, 1H), 7,71 – 7,78 (m, 1H), 7,59 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,29, 8,33 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,43 Hz, 1H), 7,11 (br. s., 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 2,03 – 2,24 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

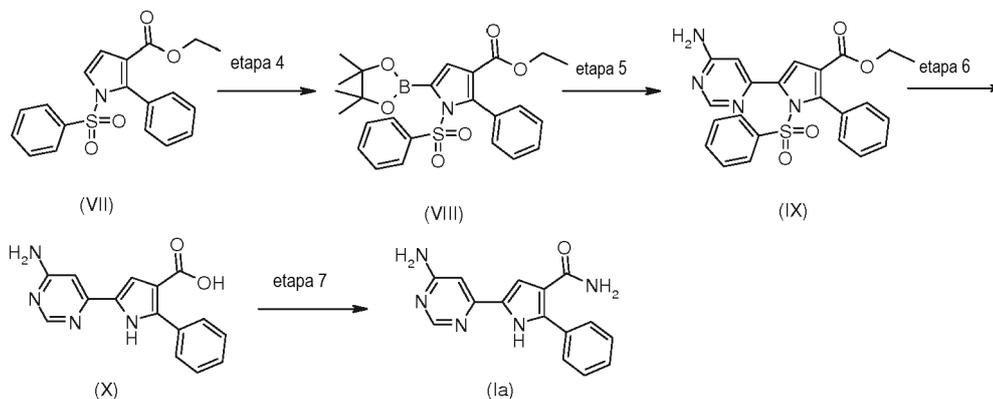
HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₃H₁₈N₅O₂SCI + H⁺464,0943, encontrado 464,0938.

Etapa 3: 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (299 mg, 0,647 mmol) en THF (6,5 mL) se trató con LiOH.H₂O (109 mg, 2,59 mmol) en agua (3 mL) y se calentó a reflujo durante dos días. Tras el enfriado, el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con Et₂O (20 mL). La fase acuosa se añadió lentamente a HCl 1N (7 mL) en agua helada (70 mL) bajo agitación y el sólido blanco se recogió por filtración, obteniéndose tras el secado a 50 °C bajo vacío, el compuesto del título (157 mg, 70%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,71 (br. s., 1H), 8,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,53 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₄ClN₅ + H⁺324,1011, encontrado 324,1007.

Ejemplo 3**5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 38)****Esquema B: etapas 4, 5, 6, 7****Etapa 4: 2-fenil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (VIII)**

A una solución de 2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (440 mg, 1,24 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,303 mL, 1,2 mmol) en THF (1,9 mL) se añadió LDA (2M in THF/heptano/etilbenceno, 1,61 mL, 3,22 mmol) lentamente gota a gota a -78 °C bajo argón. Tras 50 min, se añadió MeOH (1 mL), se dejó aumentar la temperatura y se añadió una solución de NH₄Cl (2 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título que se usó sin más purificación.

Etapa 5: Etil 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato (IX)

2-fenil-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (1,24 mmol), 6-yodopirimidin-4-amina (411 mg, 1,86 mmol), PdCl₂(dppf) (101 mg, 0,124 mmol) y Na₂CO₃ (394 mg, 3,72 mmol) se desgasificaron y se rellenaron con argón y después se disolvieron en dioxano (12 mL) y agua (1,9 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera acuosa, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (DCM/MeOH/NH₃ 7N en MeOH 95/5/0,5) para obtener el compuesto (240 mg, 43%, 2 Etapas).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,72 (quin, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,53 (m, 4H), 7,37 – 7,44 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,96 (dd, *J* = 1,2, 8,1 Hz, 2H), 6,82 – 6,86 (m, 1H), 6,67 – 6,70 (m, 1H), 3,95 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,87 – 1,01 (m, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₃H₂₀N₄O₄S + H⁺449,1278, encontrado 449,1273.

15 **Etapas 6: ácido 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (X)**

5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (290 mg, 0,647 mmol) en THF (6,5 mL) se trató con LiOH.H₂O (109 mg, 2,59 mmol) en agua (3 mL) y se calentó a reflujo durante dos días. Tras enfriar, el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con Et₂O (20 mL). La fase acuosa se añadió lentamente a HCl 1N (7 mL) en agua helada (70 mL) bajo agitación y el sólido blanco se recogió por filtración obteniéndose, tras el secado a 50 °C bajo vacío, el compuesto del título (153 mg, 85%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (br. s., 1H), 12,10 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,39 – 7,48 (m, 4H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 6,94 (br. s., 1H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₂N₄O₂ + H⁺281,1033, encontrado 281,1033.

25 **Etapas 7: 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida**

30 Una solución de ácido 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (40 mg, 0,143 mmol) en DMF (0,5 mL) y DIPEA (99 mL, 0,571 mmol) se agitó a 0 °C. Se añadieron EDCI (55 mg, 0,286 mmol) y HOBT.NH₃ (44 mg, 0,286 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (20 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (DCM/MeOH/7 N NH₃ en MeOH 9/1/0,1) para obtener el compuesto del título (35 mg, 89%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (br. s., 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,35 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,34 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (br. s., 1H), 6,76 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₃N₅O + H⁺280,1193, encontrado 280,1196.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 2, se preparó el compuesto siguiente:

45 **5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 39)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (br. s., 1H), 8,36 (br. s., 1H), 7,62 – 7,65 (m, 2H), 7,37 – 7,42 (m, 2H), 7,32 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (br. s., 1H), 7,26 (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 6,80 (br. s., 2H), 2,82 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₅N₅O + H⁺294,1350, encontrado 294,1350.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 5, se preparó el compuesto siguiente:

55 **2-Fenil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 40)**

ESI (+) MS: *m/z* 304 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero usando metilamina en la Etapa 7, se preparó el compuesto siguiente:

60 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-fenil-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 41)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (br. s., 1H), 8,33 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,83 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 2H), 7,35 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,34 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H).

65

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{16}H_{15}N_5O + H^+$ 294,1350, encontrado 294,1348.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 5 y metilamina en la Etapa 7, se preparó el compuesto siguiente:

***N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-2-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 42)**

1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,78 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 7,83 (d, $J = 4,58$ Hz, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,37 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H), 7,21 (br. s., 2H), 6,81 (br. s., 1 H), 2,83 (d, $J = 4,58$ Hz, 3H), 2,67 (d, $J = 4,58$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{17}N_5O + H^+$ 308,1506, encontrado 308,1501.

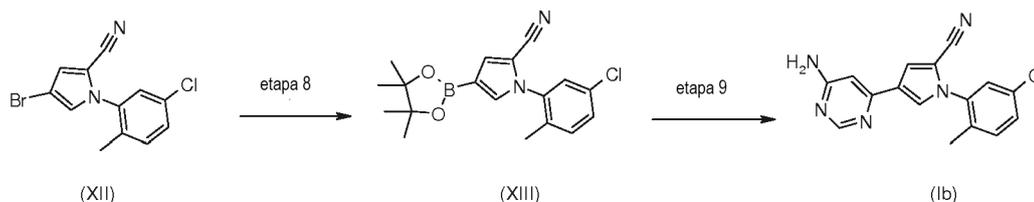
De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 5 y metilamina en la Etapa 7, se preparó el compuesto siguiente:

***N*-metil-2-fenil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 43)**

ESI (+) MS: m/z 318 (MH^+).

Ejemplo 4

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 44)



Esquema C: etapas 8, 9

Etapa 8: 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo(XIII)

A una solución de 4-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (591 mg, 2,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,446 mL, 2,2 mmol) a la mezcla a -78 °C bajo argón. Se añadió *n*-BuLi (2.5M en hexano, 0,88 mL, 2,2 mmol) lentamente gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió MeOH (1,0 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente tras elevar lentamente la temperatura. Se añadió solución de NH_4Cl (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se lavó con salmuera acuosa, se secó con Na_2SO_4 , se destiló bajo presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,50 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

Etapa 9: 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

En un matraz de 50 mL de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador y válvula de tres vías conectada a argón y vacío se cargaron 1-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo procedente de la etapa anterior, 6-yodopirimidin-4-amina (663 mg, 3,0 mmol), Na_2CO_3 (3,0 mL, 6,0 mmol) y dioxano (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces llenando por detrás con argón cada vez antes de cargar $PdCl_2$ (dppf) (163 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó cuatro veces por detrás con argón cada vez y después se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró y después se diluyó con EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (DCM/MeOH/ NH_3 7N en MeOH 95/5/0,5) para obtener el compuesto del título (291 mg, 47%, 2 etapas).

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, $J = 0,98$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 – 7,69 (m, 2H), 7,55- 7,61 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,65 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{16}H_{12}ClN_5 + H^+$ 310.0854, encontrado 310.0858.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-aminaen lugar de 6-yodopirimidin-4-aminaen la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 45)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (br. s., 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 2,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₄ClN₅ + H⁺324,1011, encontrado 324,1014.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazinaen lugar de 6-yodopirimidin-4-aminaen la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 46)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,3, 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,3, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 1,3, 4,8 Hz, 1H), 7,03 – 7,09 (m, 1H), 2,14 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₂ClN₅ + H⁺334,0854, encontrado 334,0851.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 47)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 – 7,64 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,39 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₄ClN₅ + H⁺324,1011, encontrado 324,1006.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-aminaen la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 48)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (br. s., 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 2,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,39 (q, *J* = 7,33 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₆ClN₅ + H⁺338,1167, encontrado 338,1164.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-aminaen la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 49)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 1,3, 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 2,6, 4,8 Hz, 1H), 2,39 – 2,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₄ClN₅ + H⁺348,1011, encontrado 348,1008.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 50)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,94 – 8,06 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (br. s., 2H), 6,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₉ClF₃N₅ + H⁺364,0572, encontrado 364,0577.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

5 **1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 51)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (br. s., 1H), 8,26 (br. s., 1H), 8,10 (br. s., 1H), 8,03 (br. s., 2H), 7,77 (br. s., 1H), 7,28 (br. s., 1H), 6,73 (br. s., 1H), 2,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H).

10 HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₁ClF₃N₅ + H⁺ 378,0728, encontrado 378,0733.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

15 **1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 52)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (br. s., 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 2,56, 4,58 Hz, 1H).

20 HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₉ClF₃N₅ + H⁺ 388,0572, encontrado 388,566.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

25 **4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 53)**

ESI (+) MS: *m/z* 344 (MH⁺).

30 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

35 **4-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 54)**

ESI (+) MS: *m/z* 358 (MH⁺).

40 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloropirrol[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

45 **1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 55)**

ESI (+) MS: *m/z* 368 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

50 **4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 56)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 - 8,36 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,87 - 7,96 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,66 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 2,52 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

55 HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄F₃N₅ + H⁺ 358,1274, encontrado 358,1279.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

60 **1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 57)**

ESI (+) MS: *m/z* 372 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloropirrol-2,1-*f*[1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

5 **1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrol-2,1-*f*[1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 58)**

ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH⁺).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

15 **4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 59)**

ESI (+) MS: *m/z* 262 (MH⁺).

15 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

20 **1-Fenil-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 60)**

ESI (+) MS: *m/z* 276 (MH⁺).

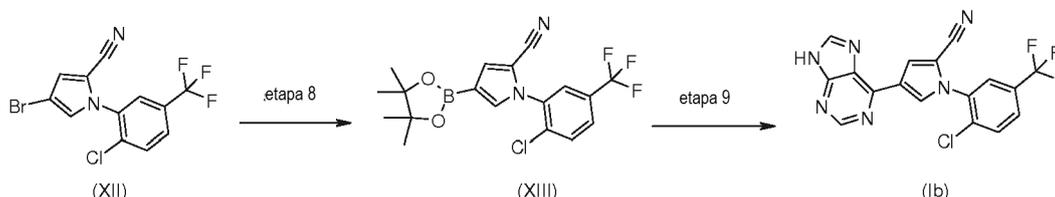
25 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloropirrol-2,1-*f*[1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

25 **1-Fenil-4-(pirrol-2,1-*f*[1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 61)**

ESI (+) MS: *m/z* 286 (MH⁺).

30 **Ejemplo 5**

30 **1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 62)**



35 **Esquema C: etapas 8, 9**

Etapa 8: 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (XIII)

40 A una solución de 4-bromo-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (349 mg, 1.0 mmol) en THF (4 mL) se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,230 mL, 1,1 mmol) a la mezcla a -78 °C bajo argón. Se añadió lentamente gota a gota *n*-BuLi (2,5M en hexano, 0,440 mL, 1,1 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió MeOH (0.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente tras aumentar lentamente la temperatura. Se añadió solución de NH₄Cl (5 mL) y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 mL), se lavó con salmuera acuosa, se secó con Na₂SO₄, se destiló bajo presión reducida y se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,50 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).

50

Etapa 9: 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo

55 En un matraz de 50 mL de fondo redondo equipado con una barra agitadora, condensador y válvula de tres vías conectada a argón y vacío se cargaron 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo procedente de la etapa anterior, 6-cloro-9*H*-purina (412 mg, 1,5 mmol), Na₂CO₃ (1,5 mL, 3,0 mmol) y dioxano (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces llenando por detrás con argón cada vez antes de cargar PdCl₂(dppf) (81,6 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó cuatro veces por detrás con argón cada vez y después se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se

lavó con EtOAc y el filtrado se concentró y después se diluyó con EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (gradiente de elución de 30% a 50% de EtOAc en hexano) para obtener 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-[9-(4-metoxibencil)-9H-purin-6-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (178 mg, 35%, 2 Etapas).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,97 – 8,05 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₅H₁₆ClF₃N₆ + H⁺509,1099, encontrado 509,1100.

Una solución de 1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-[9-(4-metoxibencil)-9H-purin-6-il]-1H-pirrol-2-carbonitrilo (60 mg, 0,12 mmol) en TFA (1.0 mL) se agitó durante 5 h a 70 °C. La solución se concentró y después se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa, secados con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en Et₂O para obtener el compuesto del título (33 mg, 72%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,50 ((br. s., 1H), 8,85 (s, 1H), 8,59 (br. s., 1H), 8,56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,98 – 8,11 (m, 2H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₈ClF₃N₆ + H⁺389,0524, encontrado 389,0527.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 63)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (br. s., 1H), 8,72 (br. s., 1H), 8,32 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,65 (m, 3H), 7,09 (dd, *J* = 1,6, 3,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₂ClN₅ + H⁺334,0854, encontrado 334,0859.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-*b*]piridina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirrol[2,3-*b*]pyridin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 64)

ESI (+) MS: *m/z* 333 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 65)

ESI (+) MS: *m/z* 335 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 66)

ESI (+) MS: *m/z* 335 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, usando 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 67)

ESI (+) MS: *m/z* 336 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en la Etapa 9 en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

5 **1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 68)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (br. s., 1H), 8,72 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,67 (m, 1H), 7,56 – 7,61 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 1,6, 3,6 Hz, 1H), 2,43 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

10

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₄ClN₅ + H⁺348,1011, encontrado 348,1014.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

15

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 69)

ESI (+) MS: *m/z* 349 (MH⁺).

20

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

25

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 70)

ESI (+) MS: *m/z* 349 (MH⁺).

30

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

30

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 71)

ESI (+) MS: *m/z* 350 (MH⁺).

35

De acuerdo con este procedimiento, pero usando de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

40

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 72)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (br. s., 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,03 – 8,09 (m, 3H), 7,61 (dd, *J* = 2,4, 3,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 1,7, 3,6 Hz, 1H).

45

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₉ClF₃N₅ + H⁺388,0572, encontrado 388,0575.

De acuerdo con este procedimiento, pero usando de 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

50

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 73)

ESI (+) MS: *m/z* 389 (MH⁺).

55

De acuerdo con este procedimiento, pero usando de 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

55

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 74)

ESI (+) MS: *m/z* 390 (MH⁺).

60

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

65

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 75)

ESI (+) MS: m/z 368 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

5

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 76)

ESI (+) MS: m/z 369 (MH⁺).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

15

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 77)

ESI (+) MS: m/z 369 (MH⁺).

20 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

20

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 78)

ESI (+) MS: m/z 370 (MH⁺).

25

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

30

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 79)

ESI (+) MS: m/z 382 (MH⁺).

35 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

35

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 80)

ESI (+) MS: m/z 383 (MH⁺).

40

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

45

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 81)

ESI (+) MS: m/z 383 (MH⁺).

50 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

50

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 82)

55

ESI (+) MS: m/z 384 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9*H*-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

60

1-Fenil-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 83)

ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

65 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8, se preparó el compuesto siguiente:

65

1-Fenil-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 84)

ESI (+) MS: m/z 287 (MH^+).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

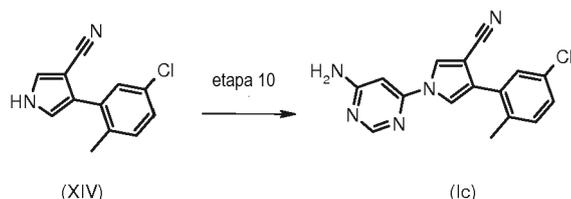
1-Fenil-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 85)

ESI (+) MS: m/z 287 (MH^+).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-bromo-1-fenil-1H-pirrol-2-carbonitrilo en la Etapa 8 y usando 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina en lugar de 6-cloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina en la Etapa 9, se preparó el compuesto siguiente:

1-Fenil-4-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 86)

ESI (+) MS: m/z 288 (MH^+).

Ejemplo 6**1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 87)****Esquema D: etapa 10**

A una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 60%, 60 mg, 1,5 mmol) en THF seco (4 mL) se añadió una solución de 4-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (216 mg, 1 mmol) en THF (4 mL) a 5 °C gota a gota durante 20 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. La suspensión se agitó a 5 °C durante 60 min. Una solución de 4,6-dicloropirimidina (179 mg, 1,2 mmol) en THF (4 mL) se añadió gota a gota durante 10 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre en una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (hexano/EtOAc 8/2) para obtener 4-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(6-cloropirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (203 mg, 62%).

1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,01 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,36 – 7,44 (m, 3H), 2,33 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{16}H_{10}Cl_2N_4 + Na^+$ 351,0175, encontrado 351,0172.

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(6-cloropirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (100 mg, 0.30 mmol) se trató con NH_4OH c. (4 mL) en un recipiente cerrado a 130 °C durante 1 h en un aparato de microondas. Tras enfriar, se recogió el precipitado, se lavó con agua para rendir en compuesto del título (82 mg, 88%).

1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,52 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 – 7,46 (m, 3H), 7,24 (s, 2H), 6,66 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{16}H_{12}ClN_5 + H^+$ 310,0854, encontrado 310,0852.

De acuerdo con esta etapa, pero usando metilamina en lugar de NH_4OH , se preparó el compuesto siguiente:

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 88)

1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,79 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{14}ClN_5 + H^+$ 324,1011, encontrado 324,1013.

5 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto siguiente:

1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 89)

ESI (+) MS: m/z 324 (MH^+).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo y usando metilamina en lugar de NH_4OH , se preparó el compuesto siguiente:

4-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 90)

15 HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{16}ClN_5 + H^+$ 338,1167, encontrado 338,1169.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto siguiente:

20 **1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 91)**

HRMS (ESI) calculado para $C_{16}H_9ClF_3N_5 + H^+$ 364,0572, encontrado 364,0575.

25 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo y usando metilamina en lugar de NH_4OH , se preparó el compuesto siguiente:

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 92)

30 HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{11}ClF_3N_5 + H^+$ 378,0728, encontrado 378,0731.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto siguiente:

35 **1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 93)**

ESI (+) MS: m/z 344 (MH^+).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo y usando metilamina en lugar de NH_4OH , se preparó el compuesto siguiente:

40 **1-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 94)**

ESI (+) MS: m/z 358 (MH^+).

45 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto siguiente:

1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 95)

50 HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{14}F_3N_5 + H^+$ 358,1274, encontrado 358,1270.

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo y usando metilamina en lugar de NH_4OH , se preparó el compuesto siguiente:

55 **4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (comp 96)**

ESI (+) MS: m/z 372 (MH^+).

60 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-fenil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo, se preparó el compuesto siguiente:

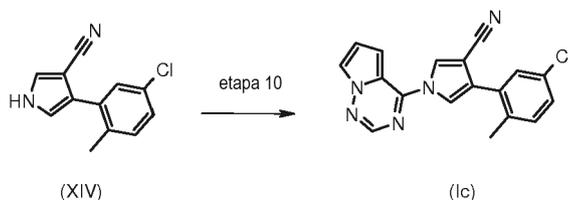
1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo (comp 97)

ESI (+) MS: m/z 262 (MH^+).

65 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-fenil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo y usando metilamina en lugar de NH_4OH , se preparó el compuesto siguiente:

1-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 98)ESI (+) MS: m/z 276 (MH⁺).

5

Ejemplo 7**4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 99)**

10

Esquema D: etapa 10

A una suspensión de NaH (dispersión en aceite al 60%, 60 mg, 1,5 mmol) en THF seco (4 mL) se añadió una solución de 4-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (216 mg, 1 mmol) en THF (4 mL) a 5 °C gota a gota durante 20 min, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. La suspensión se agitó a 5 °C durante 60 min. Una solución de 4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (183 mg, 1,2 mmol) se añadió y la reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre en una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Biotage SP1 Flash Chromatography (hexano/EtOAc 85/15) para obtener el compuesto del título (183 mg, 55%).

15

20

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 1,19, 2,66 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,28, 4,76 Hz, 1H), 7,44 – 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, J = 1,28 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 2,56, 4,76 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

25

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₂ClN₅ + H⁺334,0854, encontrado 334,0858.

De acuerdo con este procedimiento se prepararon los compuestos siguientes:

30

4-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 100)HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₄ClN₅ + H⁺348,1011, encontrado 348,1013.

35

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 101)HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₉ClF₃N₅ + H⁺388,0572, encontrado 388,0568.

40

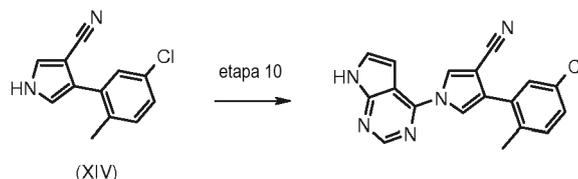
4-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (comp 102)ESI (+) MS: m/z 368 (MH⁺).**4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 103)**ESI (+) MS: m/z 382 (MH⁺).

45

4-Fenil-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (comp 104)ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

50

Ejemplo 8**4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 105)**

**Esquema D: etapa 10**

5 4-Cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (157 mg, 0,55 mmol), Cs₂CO₃ (223 mg, 069 mmol), 4-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (100 mg, 0,46 mmol) y tolueno seco (2,5 mL) se cargaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces rellenando con argón cada una de las veces antes de cargar Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,11 mmol) y tri-*tert*-butilfosfina (23 μL, 0,023 mmol, 1,0 M en tolueno). Se desgasificó la mezcla de reacción resultante cuatro veces y se rellenó con argón cada una de las veces y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla resultante se concentró, y se purificó mediante cromatografía flash Biotage SP1 (gradiente de elución desde 10% al 20% de AcOEt en hexano) para proporcionar 4-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (110 mg, 51%).

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,26 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,09 (s, 9H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₄H₂₆ClN₅O_{Si} + H⁺ 464,1668, encontrado 464,1665.

20 Se añadió TFA (2,1 mL) a una solución de 4-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (100 mg, 0,21 mmol) en DCM seco (4,2 mL) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente, se trató el residuo con EtOH 96% (6 mL), NH₄OH 33% (0,5 mL) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se lavó con EtOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg, 79%).

25 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,57 (br.s., 1H), 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,44 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₂ClN₅ + H⁺ 334,0854, encontrado 334,0858.

30 De acuerdo con el mismo procedimiento, pero utilizando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 106)

ESI (+) MS: *m/z* 333 (MH⁺).

35 De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 6-cloro-9-(4-metoxi-bencil)-9H-purina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(9H-purin-6-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 107)

40 ESI (+) MS: *m/z* 335 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 108)

45 ESI (+) MS: *m/z* 335 (MH⁺).

50 De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 109)

55 ESI (+) MS: *m/z* 336 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo, se preparó el siguiente compuesto:

4-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 110)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{14}ClN_5 + H^+$ 348,1011, encontrado 348,1015.

5 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-(5-Cloro-2-etilfenil)-1-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 111)

10 ESI (+) MS: m/z 350 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, se preparó el siguiente compuesto:

15 **4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 112)**

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_9ClF_3N_5 + H^+$ 388,0572, encontrado 388,0575.

20 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 113)

25 ESI (+) MS: m/z 390 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, se preparó el siguiente compuesto:

30 **4-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 114)**

ESI (+) MS: m/z 368 (MH⁺).

35 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(2-metil-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

40 **4-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 115)**

ESI (+) MS: m/z 370 (MH⁺).

45 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(2-etil-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, se preparó el siguiente compuesto:

4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 116)

50 ESI (+) MS: m/z 382 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-(2-etil-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

55 **4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 117)**

ESI (+) MS: m/z 384 (MH⁺).

60 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-fenil-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, se preparó el siguiente compuesto:

4-[Fenil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 118)

65 ESI (+) MS: m/z 286 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-fenil-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo, y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

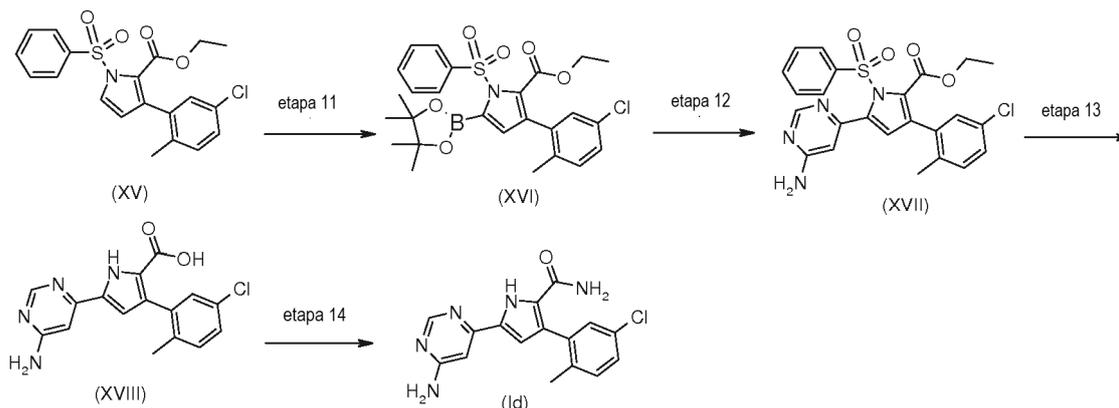
5 **4-[Fenil-1-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrolo-3-carbonitrilo (comp 119)**

ESI (+) MS: m/z 288 (MH⁺).

Ejemplo 9

10

5-(6-Aminopirimidina-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (comp 120)



Esquema E: etapas 11, 12, 13, 14

15

Etap 11: 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo (XVI)

20

A una solución de 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo (403 mg, 1,0 mmol) en THF (5 mL), se añadió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,55 mL, 1,1 mmol) lentamente por goteo a -78 °C bajo argón. Después de 30 min se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxiborolano (0,230 mL, 1,1 mmol) a la mezcla a -78 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió MeOH (0,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente después de elevar la temperatura lentamente, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (30 mL × 3), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

25

Etap 12: 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrolo-2-carboxilato (XVII)

30

Se disolvieron 3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-pirrolo-2-carboxilato de etilo, 6-yodopirimidina-4-amina (221 mg, 1 mmol) y Na₂CO₃ (318 mg, 3 mmol) en dioxano/agua (3/1, 10 mL). La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces rellenando con argón cada vez antes de cargar PdCl₂(dppf) (81 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó cuatro veces rellenando con argón cada vez y se calentó entonces a 110 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con AcOEt. Se concentró el filtrado y se diluyó entonces con AcOEt, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage SP1 (DCM/MeOH/NH₃ 7 N en MeOH 98/2/0,2) para proporcionar el compuesto del título (198 mg, 40%).

35

40

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 - 8,30 (m, 3H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 0,92 Hz, 1H), 3,99 - 4,10 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,11 Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₄H₂₁ClN₄O₄S + H⁺ 497,1045, encontrado 497,1049.

45

De acuerdo con esta etapa, pero utilizando (4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina, se preparó el siguiente compuesto:

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7-[[2-(2-dimetilpropanoil)oxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XVII)

50

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 1,19, 8,52 Hz, 2H), 7,80 - 7,85 (m, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,14 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,92 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H).

5 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato, se preparó el siguiente compuesto:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XVII)

10 ESI (+) MS: *m/z* 511 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato y utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina, se preparó el siguiente compuesto:

15 **3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XVII)**

20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,01, 8,52 Hz, 2H), 7,80 - 7,85 (m, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,02 - 1,07 (m, 3H), 0,88 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo, se preparó el siguiente compuesto:

25 **5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XVII)**

ESI (+) MS: *m/z* 545 (MH⁺).

30 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo y utilizando (4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina, se preparó el siguiente compuesto:

35 **3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (XVII)**

40 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,28 - 8,45 (m, 2H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,06 - 1,10 (m, 3H), 0,81 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 13: Ácido 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (XVIII)

45 Se trató 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,161 mmol) en THF (0,5 mL) con LiOH·H₂O (27 mg, 0,644 mmol) a 150 °C en aparato de microondas durante 15 min. Después de enfriar, se concentró el residuo, se trató con HCl 1 N (300 µL), se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 98%).

50 ESI (+) MS: *m/z* 329 (MH⁺).

De acuerdo con esta etapa se prepararon los siguientes compuestos:

Ácido 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (XVIII)

55 ESI (+) MS: *m/z* 343 (MH⁺).

Ácido 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (XVIII)

ESI (+) MS: *m/z* 377 (MH⁺).

60 **Ácido 3-(5-cloro-2-metilfenil)-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (XVIII)**

ESI (+) MS: *m/z* 353 (MH⁺).

Ácido 3-(5-cloro-2-etilfenil)-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (XVIII)

65

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 - 12,89 (m, 1H), 12,24 (br. s., 1H), 11,39 (br. s., 1H), 8,79 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 2,47, 3,39 Hz, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 1,65, 3,48 Hz, 1H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 1,00 - 1,05 (m, 3H).

5 **Ácido 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (XVIII)**

ESI (+) MS: *m/z* 401 (MH⁺).

10 **Etapas 14: 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida**

Una solución de ácido 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (52 mg, 0,158 mmol) en DMF (1,0 mL) y DIPEA (55 µL, 0,634 mmol) se agitó a 0 °C. Se añadió EDCI (60 mg, 0,317 mmol) y HOBt·NH₃ (48 mg, 0,317 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con solución saturada de bicarbonato sódico a 5 °C, se agitó durante 30 min y se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 80%).

15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (br. s., 1H), 8,39 (s, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (br. s., 1H), 6,85 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,10 (s, 3H).

20 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₄ClN₅O + H⁺ 328,0960, encontrado 328,0955.

De acuerdo con esta etapa se prepararon los siguientes compuestos:

25 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 121)**

ESI (+) MS: *m/z* 342 (MH⁺).

30 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 122)**

ESI (+) MS: *m/z* 376 (MH⁺).

35 **3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 123)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (br. s., 1H), 12,04 (br. s., 1H), 8,78 (s, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,38, 3,48 Hz, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 1,74, 3,57 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₄ClN₅O + H⁺ 352,0960, encontrado 352,0961.

40 **3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 124)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (br. s., 1H), 12,03 (br. s., 1H), 8,78 (s, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,38, 3,48 Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,14 (br. s., 1H), 7,12 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,83, 3,66 Hz, 1H), 1,01 (t, *J* = 7,51 Hz, 3H).

45 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₆ClN₅O + H⁺ 366,1160, encontrado 366,1111.

50 **3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 125)**

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (br. s., 1H), 12,14 (br. s., 1H), 8,79 (s, 1H), 7,79 (br. s., 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,28, 8,06 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,56, 3,48 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,65 Hz, 1H), 7,13 (br. s., 1H), 7,01 (dd, *J* = 1,74, 3,57 Hz, 1H), 2,60 (q, *J* = 7,51 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,51 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₆F₃N₅O + H⁺ 400,1380, encontrado 400,1380.

55 De acuerdo con esta etapa, pero utilizando metilamina, se prepararon los siguientes compuestos:

60 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-N-metil-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 126)**

ESI (+) MS: *m/z* 342 (MH⁺).

65 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-N-metil-3-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 127)**

ESI (+) MS: *m/z* 356 (MH⁺).

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-N-metil-3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 128)

ESI (+) MS: m/z 390 (MH⁺).

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 129)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (br. s., 1H), 12,03 (br. s., 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (q, $J = 4,15$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,47, 3,39$ Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 1,65, 3,48$ Hz, 1H), 2,70 (d, $J = 4,58$ Hz, 3H), 2,13 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₉H₁₆ClN₅O + H⁺ 366,1116, encontrado 366,1119.

3-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 130)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (br. s., 1H), 12,03 (br. s., 1H), 8,78 (s, 1H), 8,27 (q, $J = 4,33$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,38, 3,48$ Hz, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,65, 3,66$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 4,58$ Hz, 3H), 2,45 - 2,48 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₀H₁₈ClN₅O + H⁺ 380,1273, encontrado 380,1272.

3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 131)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (br. s., 1H), 12,12 (br. s., 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (q, $J = 4,03$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,37, 8,15$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,47, 3,39$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 1,74, 3,57$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 4,40$ Hz, 3H), 2,58 (q, $J = 7,51$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₁H₁₈F₃N₅O + H⁺ 414,1536, encontrado 414,1534.

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 132)

ESI (+) MS: m/z 342 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 133)

ESI (+) MS: m/z 352 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 134)

ESI (+) MS: m/z 354 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 135)

ESI (+) MS: m/z 356 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 136)

ESI (+) MS: m/z 366 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

5 **3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 137)**

ESI (+) MS: *m/z* 368 (MH⁺).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, se preparó el siguiente compuesto:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 138)

15 ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

20 **3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 139)**

ESI (+) MS: *m/z* 396 (MH⁺).

25 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 140)

30 ESI (+) MS: *m/z* 406 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

35 **3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 141)**

ESI (+) MS: *m/z* 406 (MH⁺).

40 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

45 **3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 142)**

ESI (+) MS: *m/z* 408 (MH⁺).

50 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, se preparó el siguiente compuesto:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 143)

55 ESI (+) MS: *m/z* 362 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

60 **5-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 144)**

ESI (+) MS: *m/z* 376 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metilo 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

5 **3-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 145)**

ESI (+) MS: *m/z* 386 (MH⁺).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 146)

15 ESI (+) MS: *m/z* 386 (MH⁺).

20 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 147)

25 ESI (+) MS: *m/z* 388 (MH⁺).

30 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 148)

ESI (+) MS: *m/z* 390 (MH⁺).

35 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

40 **3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 149)**

ESI (+) MS: *m/z* 400 (MH⁺).

45 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

50 **3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 150)**

ESI (+) MS: *m/z* 402 (MH⁺).

55 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, se preparó el siguiente compuesto:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 151)

ESI (+) MS: *m/z* 280 (MH⁺).

60 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

65 **5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 152)**

ESI (+) MS: *m/z* 294 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

5

3-Fenil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 153)

ESI (+) MS: *m/z* 304 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12, se preparó el siguiente compuesto:

10

3-Fenil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 154)

15

ESI (+) MS: *m/z* 304 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

20

5-(6,7-Dihidro-5*H*-[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 155)

25

ESI (+) MS: *m/z* 306 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el compuesto siguiente:

30

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 156)

ESI (+) MS: *m/z* 356 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

35

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 157)

ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).

40

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

45

3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 158)

ESI (+) MS: *m/z* 368 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

50

3-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 159)

55

ESI (+) MS: *m/z* 368 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

60

3-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 160)

ESI (+) MS: *m/z* 380 (MH⁺).

65

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencilo con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

5
3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 161)

ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH⁺).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

15
5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 162)

ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH⁺).

20 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

25
3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 163)

ESI (+) MS: *m/z* 410 (MH⁺).

30 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

35
3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 164)

ESI (+) MS: *m/z* 420 (MH⁺).

40 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

45
3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 165)

ESI (+) MS: *m/z* 420 (MH⁺).

50 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencilo con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

55
3-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 166)

ESI (+) MS: *m/z* 422 (MH⁺).

60 De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y utilizando metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

65
5-(6-Aminopirimidin-4-il)-*N*-metil-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 167)

ESI (+) MS: *m/z* 390 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

70
***N*-Metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 168)**

75
 ESI (+) MS: *m/z* 404 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

N-Metil-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 169)

ESI (+) MS: *m/z* 400 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

N-Metil-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 170)

ESI (+) MS: *m/z* 400 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 171)

ESI (+) MS: *m/z* 402 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 172)

ESI (+) MS: *m/z* 404 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloropirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 173)

ESI (+) MS: *m/z* 414 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 174)

ESI (+) MS: *m/z* 416 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

5-[6-Aminopirimidin-4-il]-*N*-metil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 175)

ESI (+) MS: *m/z* 294 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-*N*-metil-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 176)

ESI (+) MS: *m/z* 306 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando (4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

5

N-metil-3-fenil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 177)

ESI (+) MS: m/z 318 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14, se preparó el siguiente compuesto:

15

N-metil-3-fenil-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 178)

ESI (+) MS: m/z 318 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 3-fenil-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo en la etapa 11, utilizando 4-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 12 y metilamina en la etapa 14 y eliminando el grupo protector 4-metoxi-bencil con TFA en DCM, se preparó el siguiente compuesto:

20

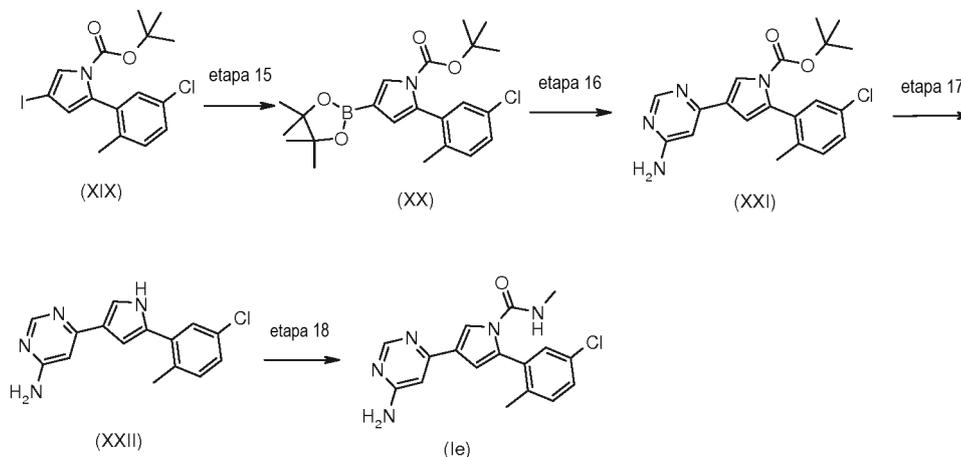
5-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-metil-3-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 179)

ESI (+) MS: m/z 320 (MH⁺).

25

Ejemplo 10

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-1H-pirrol-1-carboxamida (comp 180)



30

Esquema F: etapas 15, 16, 17, 18

Etapa 15: 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (XX)

35

Se trató 2-(5-cloro-2-metilfenil)-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (442 mg, 1,06 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (217 mg, 1,16 mmol) en THF seco (1,6 mL), bajo argón a -78 °C con *n*-BuLi (2 M en hexano, 0,58 mL, 1,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C. Después de 2 h, se añadió MeOH (1 mL), se dejó elevar la temperatura y se añadió solución de NH₄Cl (2 mL) por goteo a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con dietiléter y se lavó en secuencia con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

40

Etapa 16: 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (XXI)

45

El crudo de 2-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (392 mg, 0,94 mmol), Na₂CO₃ (250 mg, 2,36 mmol), PdCl₂(dppf) (77 mg, 0,094 mmol) y 6-yodopirimidin-4-amina (311 mg, 1,41 mmol) se desgasificó y purgó con argón y se suspendió en 1,4-dioxano desgasificado (3 mL) y agua (1 mL). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C (temperatura del baño de aceite) durante 2 h. Se diluyó la solución con

AcOEt y se lavó con agua. Después de secar con Na₂SO₄ se evaporó la fase orgánica. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/AcOEt 8:2) proporcionando el compuesto del título (220 mg, 58%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (s, 1 H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Etapas 17: 6-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il]pirimidin-4-amina (XXII)

Se trató 4-(6-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,55 mmol) en DCM (11 mL) con TFA (5,5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporaron los volátiles y el sólido obtenido se suspendió con EtOH y se trató con hidróxido amónico 10%, luego con salmuera y, después de secar con Na₂SO₄, la fase orgánica se evaporó dejando el compuesto del título que se empleó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

Etapas 18: 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-N-metil-1H-pirrol-1-carboxamida

A una solución de trifosgeno (97,5 mg, 0,325 mmol) en DCM (7 mL) se añadió una solución de 6-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-il]pirimidin-4-amina (156 mg, 0,55 mmol) en DCM (10 mL) seguido de DIPEA (373 µL, 2,15 mmol). Después de 3 h, se añadió una solución de metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 430 µL, 0,86 mmol) y DIPEA (97 µL, 0,56 mmol) en DCM (4 mL). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se lavó la solución con salmuera, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (DCM/MeOH 90/10) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 64%, 2 etapas).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 16, se preparó el siguiente compuesto:

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-N-metil-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-1-carboxamida (comp 181)

ESI (+) MS: *m/z* 356 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando (4-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 16 y eliminando el grupo protector 2,2-dimetilpropanoil con LiOH·H₂O en THF/agua a temperatura ambiente, se preparó el siguiente compuesto:

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-N-metil-4-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxamida (comp 182)

ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-(5-cloro-2-etilfenil)-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo, se preparó el siguiente compuesto:

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-N-metil-1H-pirrol-1-carboxamida (comp 183)

ESI (+) MS: *m/z* 356 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-(5-cloro-2-etilfenil)-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo y utilizando 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 16, se preparó el siguiente compuesto:

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-1-carboxamida (comp 184)

ESI (+) MS: *m/z* 370 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-(5-cloro-2-etilfenil)-4-yodo-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo y utilizando (4-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 16 y eliminando el grupo protector 2,2-dimetilpropanoil con LiOH·H₂O en THF/agua a temperatura ambiente, se preparó el siguiente compuesto:

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-4-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-carboxamida (comp 185)

ESI (+) MS: m/z 380 (MH^+).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo se preparó el siguiente compuesto:

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1*H*-pirrol-1-carboxamida (comp 186)

ESI (+) MS: m/z 390 (MH^+).

De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo y utilizando 6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 16, se preparó el siguiente compuesto:

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-1-carboxamida (comp 187)

ESI (+) MS: m/z 404 (MH^+).

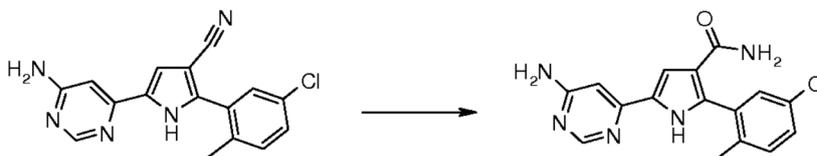
De acuerdo con este procedimiento, pero partiendo de 2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-yodo-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo, utilizando 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)metil 2,2-dimetilpropanoato en lugar de 6-yodopirimidin-4-amina en la etapa 16 y eliminando el grupo protector 2,2-dimetilpropanoil con LiOH·H₂O en THF/agua a temperatura ambiente, se preparó el siguiente compuesto:

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-1-carboxamida (comp 188)

ESI (+) MS: m/z 414 (MH^+).

Ejemplo 11

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 189)



Conv. 1

A una solución de 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo (59 mg, 0,19 mmol) en TFA (0,90 mL) se añadieron secuencialmente agua (0,11 mL) y ácido sulfúrico (0,22 mL) bajo agitación eficiente. Se dejó a la mezcla agitando durante 5 h a 70 °C y se diluyó entonces añadiendo agua por goteo (1,5 mL). Se basificó la mezcla (pH 10 – 12) mediante la adición de amoníaco acuoso 30% bajo agitación. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración, se lavó con agua y finalmente se secó en un estufa de vacío a 50 °C rindiendo el compuesto del título como un sólido blanco mate (42 mg, 68%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (br. s., 1H), 8,31 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,23 - 7,30(m, 3H), 7,22 (br. s., 1 H),6,76 (s, 2H), 6,70 (br. s., 1H), 6,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₆H₁₄ClN₅O + H⁺ 328,0960, encontrado 328,0964.

Se empleó el procedimiento anterior partiendo de derivados de carbonitrilo adecuados para sintetizar los siguientes compuestos:

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 190)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (br. s., 1H), 8,35 (s, 1H), 7,10 - 7,39 (m, 5H), 6,52 - 6,78 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,12 (m, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrado 342,1112.

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 191)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (br. s., 1H), 12,08 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,5, 3,3 Hz, 1H), 7,47 (br. s., 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (br. s., 1H), 2,14 (s, 3H).

5 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₄ClN₅O + H⁺ 352,0960, encontrado 352,0962.

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 192)

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (br. s., 1H), 11,65 (br. s., 1H), 8,16 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 2,17 (s, 3H).
HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₅ClN₄O + H⁺ 351,0960, encontrado 351,1011.

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 193)

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (br. s., 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,21 - 7,33 (m, 3H), 6,82 (br. s., 1H), 2,16 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₃ClN₆O + H⁺ 353,0912, encontrado 353,0917.

20 **2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 194)**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,00 (s, 1H), 12,47 (br. s., 1H), 8,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 7,49 (br. s., 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 6,90 (br. s., 1H), 2,14 (s, 3H).

25 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₃ClN₆O + H⁺ 353,0912, encontrado 353,0914.

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 195)

30 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 1,3, 2,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (br. s., 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,3, 4,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,16 - 7,27 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 2,5, 4,6 Hz, 1H), 6,85 (br. s., 1H), 2,10 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₄ClN₅O + H⁺ 352,0960, encontrado 352,0955.

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 196)

35 ESI (+) MS: *m/z* 354 (MH⁺).

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 197)

40 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (br. s., 1H), 8,31 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (br. s., 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (br. s., 1H), 6,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,46 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

45 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrado 342,1273.

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 198)

50 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (br. s., 1H), 8,35 (br. s., 1H), 7,39 (dd, *J* = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,34 (br. s., 1H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (br. s., 2H), 6,73 (br. s., 1H), 6,68 (br. s., 1H), 2,80 (br. s., 3H), 2,46 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₅ClN₅O + H⁺ 356,1273, encontrado 356,1273.

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 199)

55 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (br. s., 1H), 12,08 (br. s., 1H), 8,65 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,2, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,00 - 7,14 (m, 1H), 6,76 (br. s., 1H), 2,45 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

60 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₆ClN₅O + H⁺ 366,1116, encontrado 366,1116.

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 200)

65 ESI (+) MS: *m/z* 367 (MH⁺).

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 201)ESI (+) MS: *m/z* 367 (MH⁺).**5 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 202)**ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).**10 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 203)**ESI (+) MS: *m/z* 368 (MH⁺).**5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 204)**

15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 7,65 - 7,81 (m, 3H), 7,43 (br. s., 1H), 7,31 (s, 1H), 6,89 (br. s., 2H), 6,76 (br. s., 1H), 6,66 (s, 1H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₁ClF₃N₅O + H⁺ 382,0677, encontrado 382,0674.**20 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 205)**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,13 (br. s., 1H), 8,38 (s, 1H), 7,62 - 7,87 (m, 3H), 7,40 (br. s., 1H), 7,34 (br. s., 1H), 7,26 (br. s., 1H), 6,74 (br. s., 1H), 6,70 (s, 1H), 2,82 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₃ClF₃N₅O + H⁺ 396,0834, encontrado 396,0831.**2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 206)**HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₁ClF₃N₅O + H⁺ 406,0677, encontrado 406,0625.**30 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[9H-purin-6-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 207)**

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,81 (m, 3H), 7,56 (br. s., 1H), 6,83 (br. s., 1H).

35 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₀ClF₃N₆O + H⁺ 407,0630, encontrado 407,0627.

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 208)

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,08 (br. s., 1H), 12,74 (br. s., 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 3H), 7,62 (br. s., 1H), 6,97 (br. s., 1H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₀ClF₃N₆O + H⁺ 407,0630, encontrado 407,0625.**45 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 209)**ESI (+) MS: *m/z* 406 (MH⁺).**50 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 210)**ESI (+) MS: *m/z* 408 (MH⁺).**5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 211)**

55 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (br. s., 1H), 8,32 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (br. s., 1H), 7,30 (s, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₄F₃N₅O + H⁺ 362,1223, encontrado 362,1223.**5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 212)**

65 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,29 (br. s., 1H), 7,20 (br. s., 1H), 6,70 (br. s., 2H), 2,78 (br. s., 3H), 2,20 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{16}F_3N_5O + H^+$ 376,1380, encontrado 376,1380.

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 213)

5 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (br. s., 1H), 12,10 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,55 (br. s., 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 2,25 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{16}F_3N_5O + H^+$ 386,1223, encontrado 386,1223.

10 **2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 214)**

ESI (+) MS: m/z 387 (MH⁺).

15 **2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 215)**

ESI (+) MS: m/z 387 (MH⁺).

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 216)

20 ESI (+) MS: m/z 386 (MH⁺).

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 217)

25 ESI (+) MS: m/z 388 (MH⁺).

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 218)

30 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (br. s., 1H), 8,31 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 8,06$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 6,77 (br. s., 2H), 6,68 (br. s., 1H), 6,66 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 2,56 (q, $J = 7,63$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 7,63$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{16}F_3N_5O + H^+$ 376,1380, encontrado 376,1382.

35 **2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 219)**

1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (br. s., 1H), 8,35 (br. s., 1H), 7,68 (d, $J = 7,51$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,20 (br. s., 1H), 6,70 (br. s., 1H), 6,68 (br. s., 1H), 2,81 (br. s., 3H), 2,56 (q, $J = 7,60$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H).

40

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{18}F_3N_5O + H^+$ 390,1536, encontrado 390,1538.

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 220)

45 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (br. s., 1H), 12,09 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,55$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,28, 8,24$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,11$ Hz, 1H), 7,44 - 7,55 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 3,48$ Hz, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 2,59 (q, $J = 7,61$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,61$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{20}H_{16}F_3N_5O + H^+$ 400,1380, encontrado 400,1358.

50

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 221)

ESI (+) MS: m/z 401 (MH⁺).

55 **2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 222)**

ESI (+) MS: m/z 401 (MH⁺).

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 223)

60 ESI (+) MS: m/z 400 (MH⁺).

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 224)

65 ESI (+) MS: m/z 402 (MH⁺).

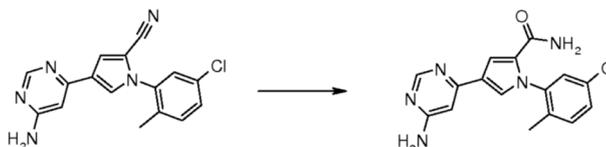
2-Fenil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 225)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (br. s., 1H), 11,99 (br. s., 1H), 8,70 (s, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,59 - 7,62 (m, 2H), 7,53 (br. s., 1H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,74, 3,57 Hz, 1H), 6,87 (br. s., 1H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₃N₅O + H⁺ 304,1193, encontrado 304,1188.

5-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 226)

ESI (+) MS: *m/z* 306 (MH⁺).

Ejemplo 12**4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 227)****Conv. 1**

A una solución de 4-(6-aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo (32 mg, 0,103 mmol) en TFA (0,512 mL) se añadieron secuencialmente agua (64 μL) y ácido sulfúrico 95% (128 μL) bajo agitación eficiente. Se dejó la mezcla agitando durante 4 h a 70 °C y se diluyó entonces mediante la adición de agua por goteo (1,5 mL). Se basificó la mezcla de reacción (pH 10 - 12) mediante la adición de amoníaco acuoso 30% bajo agitación. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y finalmente se secó en estufa de vacío a 50 °C proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco mate (18 mg, 53%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 2H), 6,92 (br. s., 1H), 6,71 (s, 2H), 6,57 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₄ClN₅O + H⁺ 328,0960, encontrado 328,0958.

El procedimiento anterior se empleó, partiendo de un derivado de carbonitrilo adecuado, para sintetizar los siguientes compuestos:

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 228)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,15 (br. s., 1H), 6,92 (br. s., 1H), 6,62 (s, 1H), 2,81 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrado 342,1120.

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 229)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (br. s., 1H), 12,08 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,5, 3,3 Hz, 1H), 7,47 (br. s., 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (br. s., 1H), 2,14 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₄ClN₅O + H⁺ 352,0960, encontrado 352,0962.

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 230)

ESI (+) MS: *m/z* 351 (MH⁺).

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 231)

ESI (+) MS: *m/z* 353 (MH⁺).

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 232)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,97 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (br. s., 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (br. s., 1H), 1,98 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{13}ClN_6O + H^+$ 353,0912, encontrado 353,0911.

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 233)

5 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,3, 2,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,88 (br. s., 1H), 7,48 (dd, $J = 1,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (br. s., 1H), 7,02 (dd, $J = 2,5, 4,6$ Hz, 1H), 1,97 (s, 3H).

10 HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{13}ClN_6O + H^+$ 352,0960, encontrado 352,0956.

1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 234)

15 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,75 (br. s., 1H), 7,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,92 (br. s., 1H), 3,59 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,20 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 1,94 (s, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{16}ClN_5O + H^+$ 354,1116, encontrado 354,1116.

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 235)

20 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,91 (br. s., 1H), 6,71 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,25 (dq, $J = 0,73, 7,53$ Hz, 1H), 0,97 (t, $J = 7,63$ Hz, 3H).

25 HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{16}ClN_5O + H^+$ 342,1116, encontrado 342,1120.

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 236)

30 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (br. s., 1H), 7,69 (br. s., 1H), 7,57 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,43 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,15 (br. s., 1H), 6,91 (br. s., 1H), 6,62 (s, 1H), 2,81 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,25 (dq, $J = 2,5, 7,5$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{15}ClN_5O + H^+$ 356,1273, encontrado 356,1269.

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 237)

40 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 2,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,96 (br. s., 1H), 2,29 (dq, $J = 2,5, 7,5$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{16}ClN_5O + H^+$ 366,1116, encontrado 366,1117.

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 238)

45 ESI (+) MS: m/z 367 (MH⁺).

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 239)

50 ESI (+) MS: m/z 367 (MH⁺).

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 240)

55 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (s, 1H), 7,98 - 8,10 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,88 (br. s., 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,04 (br. s., 1H), 7,02 (dd, $J = 2,6, 4,6$ Hz, 1H), 2,21 - 2,34 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{16}ClN_5O + H^+$ 366,1116, encontrado 366,1117.

1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 241)

60 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (br. s., 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,79 (br. s., 2H), 2,18 - 2,32 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

65 HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{18}ClN_5O + H^+$ 368,1273, encontrado 368,1276.

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 242)

5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 2H), 7,79 (br. s., 1H), 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,96 (br. s., 1H), 6,75 (br. s., 2H), 6,59 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} + \text{H}^+$ 382,0677, encontrado 382,0681.

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 243)

10 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (br. s., 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,76 (br. s., 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,57 (br. s., 1H), 7,19 (br. s., 1H), 6,96 (br. s., 1H), 6,63 (s, 1H), 2,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H).

15 HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} + \text{H}^+$ 396,0834, encontrado 396,0836.

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 244)

15 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (br. s., 1H), 8,68 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 7,91 (br. s., 1H), 7,78 - 7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, $J = 2,5, 3,3$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 1,6, 3,6$ Hz, 1H), 7,04 (br. s., 1H).

20 HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O} + \text{H}^+$ 406,0677, encontrado 406,0680.

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 245)

25 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12,51 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,68 - 7,81 (m, 3H), 7,56 (br. s., 1H), 6,83 (br. s., 1H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O} + \text{H}^+$ 407,0630, encontrado 407,0630.

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1H-pirazolo[3,4- d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 246)

30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,92 (br. s., 1H), 7,81 - 7,89 (m, 2H), 7,12 (br. s., 1H).

35 HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O} + \text{H}^+$ 407,0630, encontrado 407,0627.

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrolo[2,1- f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 247)

40 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (br. s., 1H), 7,82 - 7,88 (m, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,09 (br. s., 1H), 7,04 (dd, $J = 2,4, 4,4$ Hz, 1H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O} + \text{H}^+$ 407,0677, encontrado 407,0674.

1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 248)

45 ESI (+) MS: m/z 408 (MH^+).

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-pirrol-2-carboxamida (comp 249)

50 ESI (+) MS: m/z 362 (MH^+).

4-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 250)

55 ESI (+) MS: m/z 376 (MH^+).

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7H-pirrolo-[2,3- d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 251)

60 ESI (+) MS: m/z 386 (MH^+).

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 252)

ESI (+) MS: m/z 387 (MH^+).

65 **1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1H-pirazolo[3,4- d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 253)**

ESI (+) MS: *m/z* 387 (MH⁺).

1-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 254)
ESI (+) MS: *m/z* 386 (MH⁺).

4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]-4-il)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 255)

ESI (+) MS: *m/z* 388 (MH⁺).

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 256)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (br. s., 1H), 7,77 (br. s., 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,28, 7,88 Hz, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 6,95 (br. s., 3H), 6,61 (s, 1H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₆F₃N₅O + H⁺ 376,1380, encontrado 376,1383.

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 257)

ESI (+) MS: *m/z* 390 (MH⁺).

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 258)

ESI (+) MS: *m/z* 400 (MH⁺).

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9*H*-purin-6-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 259)

ESI (+) MS: *m/z* 401 (MH⁺).

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 260)

ESI (+) MS: *m/z* 401 (MH⁺).

1-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 261)

ESI (+) MS: *m/z* 400 (MH⁺).

4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 262)

ESI (+) MS: *m/z* 402 (MH⁺).

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 263)

ESI (+) MS: *m/z* 280 (MH⁺).

4-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-1-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 264)

ESI (+) MS: *m/z* 294 (MH⁺).

1-Fenil-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 265)

ESI (+) MS: *m/z* 304 (MH⁺).

1-Fenil-4-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (comp 266)

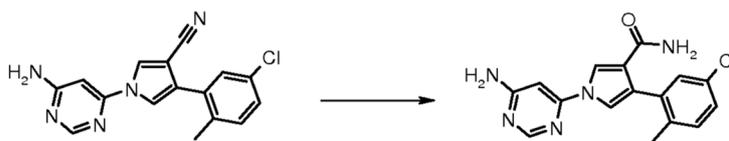
ESI (+) MS: *m/z* 304 (MH⁺).

4-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1-fenil-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (comp 267)

ESI (+) MS: *m/z* 306 (MH⁺).

Ejemplo 13

1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-(5-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 268)

**Conv. 1**

5 A una solución de 1-(6-aminopirimidin-4-il)-4-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (80 mg, 0,258 mmol) en TFA (1,3 mL) se añadió secuencialmente agua (0,16 mL) y ácido sulfúrico 95% (0,32 mL) con agitación eficiente. Se dejó la mezcla agitando durante 8 h a 70 °C y se diluyó mediante la adición de agua (2,0 mL) por goteo. Se basificó la mezcla de reacción (pH 10 – 12) mediante la adición de amoníaco acuoso 30% con agitación. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó finalmente en estufa de vacío a 50 °C. La purificación mediante
10 cromatografía flash (DCM/MeOH 95/5) proporcionando el compuesto del título (47 mg, 55%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 ((d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (br. s., 1H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,84 (br. s., 1H), 6,56 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

15 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₄ClN₅O + H⁺ 328,0960, encontrado 328,0960.

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos:

20 4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 269)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (br. s., 2H), 7,73 (br. s., 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,32 (br. s., 1H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 6,63 (br. s., 1H), 2,85 (br. s., 3H), 2,11 - 2,15 (s, 3H).

25 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrado 342,1112.

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 270)

30 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,91 (br. s., 1H), 2,17 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₄ClN₅O + H⁺ 352,0960, encontrado 352,0960.

35 4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 271)

ESI (+) MS: *m/z* 351 (MH⁺).

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 272)

40 ESI (+) MS: *m/z* 353 (MH⁺).

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 273)

45 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₃ClN₆O + H⁺ 353,0912, encontrado 353,0909.

4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 274)

50 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,62 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 2,7, 4,6 Hz, 1H), 7,00 (br. s., 1H), 2,16 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₄ClN₅O + H⁺ 352,0960, encontrado 352,0960.

55 4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 275)

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₆ClN₅O + H⁺ 354,1116, encontrado 354,1120.

4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 276)

60 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₆ClN₅O + H⁺ 342,1116, encontrado 342,1113.

4-(5-cloro-2-etilfenil)-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 277)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{15}ClN_5O + H^+$ 356,1273, encontrado 356,1267.

4-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 278)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{16}ClN_5O + H^+$ 366,1116, encontrado 366,1119.

4-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 279)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{16}ClN_5O + H^+$ 366,1116, encontrado 366,1111.

4-(5-cloro-2-etilfenil)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 280)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{18}ClN_5O + H^+$ 368,1273, encontrado 368,1277.

1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 281)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{16}H_{11}ClF_3N_5O + H^+$ 382,0677, encontrado 382,0681.

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 282)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{13}ClF_3N_5O + H^+$ 396,0834, encontrado 396,0838.

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-[7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 283)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{11}ClF_3N_5O + H^+$ 406,0677, encontrado 406,0674.

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 284)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{10}ClF_3N_6O + H^+$ 406,0677, encontrado 406,0676.

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 285)

ESI (+) MS: m/z 408 (MH⁺).

1-[6-Aminopirimidin-4-il]-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 286)

ESI (+) MS: m/z 362 (MH⁺).

1-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 287)

ESI (+) MS: m/z 376 (MH⁺).

4-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 288)

ESI (+) MS: m/z 386 (MH⁺).

4-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 289)

ESI (+) MS: m/z 386 (MH⁺).

1-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 290)

ESI (+) MS: m/z 388 (MH⁺).

1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 291)

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{16}F_3N_5O + H^+$ 376,1380, encontrado 376,1385.

4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 292)

ESI (+) MS: m/z 390 (MH⁺).

4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 293)

ESI (+) MS: m/z 400 (MH^+).

4-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-1-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 294)

ESI (+) MS: m/z 400 (MH^+).

1-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 295)

ESI (+) MS: m/z 402 (MH^+).

1-(6-Aminopirimidin-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 296)

ESI (+) MS: m/z 280 (MH^+).

1-(6-(Metilamino)pirimidin-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 297)

ESI (+) MS: m/z 294 (MH^+).

4-Fenil-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 298)

ESI (+) MS: m/z 304 (MH^+).

4-Fenil-1-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 299)

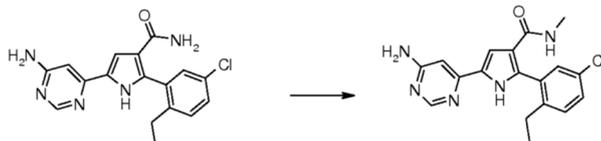
ESI (+) MS: m/z 304 (MH^+).

1-(6,7-Dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 300)

ESI (+) MS: m/z 306 (MH^+).

Ejemplo 14

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 301)



Conv. 2

Una solución de 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (341 mg, 1,0 mmol) en DMF (0,3 mL) y THF (6 mL) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,309 g, 6 mmol) y DMAP (15,8 mg, 0,13 mmol). Después de 3 h a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en THF (2 mL), se trató con metilamina (2 M en THF, 2 mL, 4 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con TFA (5 mL). Después de 3 h a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con AcOEt y se lavó con amoniaco al 10%. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (DCM/MeOH/ NH_3 7 N en MeOH 98/2/0,2) proporcionando el compuesto del título (220 mg, 62%).

1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,93 (br. s., 1H), 8,30 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 7,74 (q, $J = 4,21$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,29, 8,33$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 6,76 (br. s., 2H), 6,66 (d, $J = 1,10$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 4,58$ Hz, 3H), 2,44 (q, $J = 7,63$ Hz, 2H), 0,95 (t, $J = 7,51$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{18}H_{18}ClN_5O + H^+$ 356,1273, encontrado 356,1272.

El procedimiento anterior se empleó para sintetizar los siguientes compuestos:

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 302)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,96 (br. s., 1H), 8,36 (br. s., 1H), 7,75 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,92, 8,15 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 1,65 Hz, 2H), 6,74 (br. s., 1H), 2,81 (br. s., 3H), 2,61 (d, *J* = 4,58 Hz, 4H), 2,44 (q, *J* = 7,63 Hz, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

5 HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₀ClN₅O + H⁺ 370,1429, encontrado 370,1432.

2-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 303)

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (br. s., 1H), 12,09 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 7,93 (q, *J* = 4,21 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,60 - 7,64 (m, *J* = 2,93 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,29, 8,33 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 2,46 (q, *J* = 7,57 Hz, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₈ClN₅O + H⁺ 380,1273, encontrado 380,1275.

15 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 304)**

ESI (+) MS: *m/z* 380 (MH⁺).

20 **2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 305)**

ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH⁺).

25 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 306)**

ESI (+) MS: *m/z* 342 (MH⁺).

30 **2-(5-Cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 307)**

ESI (+) MS: *m/z* 364 (MH⁺).

2-(5-Cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 308)

ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).

35 **2-(5-Cloro-2-metilfenil)-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 309)**

ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).

40 **2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 310)**

ESI (+) MS: *m/z* 382 (MH⁺).

45 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-*N*-metil-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 311)**

ESI (+) MS: *m/z* 396 (MH⁺).

50 ***N*-Metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 312)**

ESI (+) MS: *m/z* 410 (MH⁺).

55 **2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 313)**

ESI (+) MS: *m/z* 420 (MH⁺).

60 **2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 314)**

ESI (+) MS: *m/z* 420 (MH⁺).

65 **2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 315)**

ESI (+) MS: *m/z* 422 (MH⁺).

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-*N*-metil-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 316)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (br. s., 1H), 8,32 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,85 (q, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,66 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 4,52 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H).

5

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₆F₃N₅O + H⁺ 376,1380, encontrado 376,1384.

***N*-Metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 317)**

10 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (br. s., 1H), 8,36 (br. s., 1H), 7,84 (q, *J* = 4,85 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,22 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 2,81 (br. s., 3H), 2,62 (d, *J* = 4,71 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₈F₃N₅O + H⁺ 390,1536, encontrado 390,1531.

15

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 318)

20 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (br. s., 1H), 12,11 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 (q, *J* = 4,46 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,28 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,56, 3,48 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,37, 8,15 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,83, 3,48 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 4,40 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₆F₃N₅O + H⁺ 400,1380, encontrado 400,1382.

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 319)

25

ESI (+) MS: *m/z* 400 (MH⁺).

2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 320)

30

ESI (+) MS: *m/z* 402 (MH⁺).

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 321)

35 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (br. s., 1H), 8,31 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 7,82 (q, *J* = 4,52 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,56, 8,15 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,66 (d, *J* = 1,10 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 2,54 (q, *J* = 7,57 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₉H₁₈F₃N₅O + H⁺ 390,1536, encontrado 390,1541.

40

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 322)

45 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (br. s., 1H), 8,35 (br. s., 1H), 7,83 (d, *J* = 4,58 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,20 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 2,81 (br. s., 3H), 2,61 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 2,55 (q, *J* = 7,63 Hz, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₀H₂₀F₃N₅O + H⁺ 404,1693, encontrado 404,1698.

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 323)

50 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (br. s., 1H), 12,11 (br. s., 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (q, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 1,56, 7,97 Hz, 1H), 7,63 - 7,64 (m, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 7,49 (br. s., 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,83, 3,48 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (q, *J* = 7,51 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,60 Hz, 3H).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₂₁H₁₈F₃N₅O + H⁺ 414,1536, encontrado 414,1534.

55

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-metil-5-(pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 324)

ESI (+) MS: *m/z* 414 (MH⁺).

2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metil-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 325)

60

ESI (+) MS: *m/z* 416 (MH⁺).

***N*-metil-2-fenil-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida (comp 326)**

65

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (br. s., 1H), 11,99 (br. s., 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (q, *J* = 4,76 Hz, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,61 (dd, *J* = 2,38, 3,48 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 1,74, 3,57 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H).

5

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₈H₁₅F₃N₅O + H⁺ 318,1350, encontrado 318,1350.

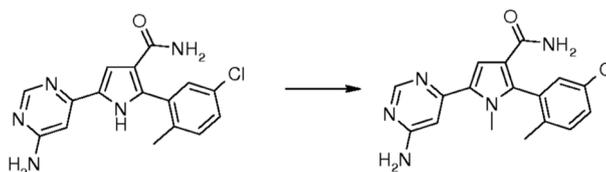
5-(6,7-Dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-metil-2-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 327)

10 ESI (+) MS: *m/z* 320 (MH⁺).

Ejemplo 15

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 328)

15



Conv. 3

20 A una solución de 5-(6-aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (98 mg, 0,3 mmol) en DMF (1 mL), se añadieron Cs₂CO₃ (107 mg, 0,33 mmol) y MeI (28 μL, 0,43 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y luego se eliminó el disolvente. Se añadieron agua y AcOEt, se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtró y concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH/NH₃ en MeOH 95/5/0,5) proporcionando el compuesto del título (43 mg, 42%).

25

ESI (+) MS: *m/z* 342 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando yodoetano, se preparó el siguiente compuesto:

30 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-etil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 329)**

ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).

35 De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato, se preparó el siguiente compuesto:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 330)

40

ESI (+) MS: *m/z* 410 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 2-(2-yodoetoxi)tetrahydro-2H-pirano y eliminando el grupo protector tetrahydro-2H-pirano-2-il con HCl conc. en EtOH, se preparó el siguiente compuesto:

45 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 331)**

45

ESI (+) MS: *m/z* 372 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, se preparó el siguiente compuesto:

50

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 332)

ESI (+) MS: *m/z* 342 (MH⁺).

55 De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida y utilizando yodoetano, se preparó el siguiente compuesto:

5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-etil-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 333)

60

ESI (+) MS: *m/z* 366 (MH⁺).

De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida y utilizando 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato, se preparó el siguiente compuesto:

5 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 334)**

ESI (+) MS: m/z 410 (MH⁺).

10 De acuerdo con este procedimiento, pero utilizando 5-(6-aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida y utilizando 2-(2-yodoetoxi)tetrahidro-2H-pirano y eliminando el grupo protector tetrahidro-2H-piran-2-il con HCl conc. en EtOH, se preparó el siguiente compuesto:

15 **5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 335)**

ESI (+) MS: m/z 372 (MH⁺).

FARMACOLOGÍA

20 **Ensayos bioquímicos para inhibidores de la actividad JAK cinasa**

Principio general – Sustratos peptídicos específicos para JAK2, JAK1 o JAK3 se trans-fosforilan mediante cinasas JAK en presencia de ATP marcado con ³³P-γ-ATP. Al finalizar la reacción de fosforilación, el ATP no reaccionado, frío y radioactivo, se captura mediante un exceso de resina de intercambio iónico dowex que eventualmente se deposita por gravedad en el fondo de la placa de reacción. Posteriormente se retira el sobrenadante y se transfiere a una placa de conteo que se evalúa mediante conteo-β.

25 *Preparación de la resina dowex* – se pesan 500 g de la resina húmeda (SIGMA, resina DOWEX preparada de forma personalizada 1x8 200 – 400 mesh, 2,5 kg) y se diluyen 2 a 1 en formiato sódico 150 mM, pH 3,00. Se deja a la resina depositarse durante una noche y luego se descarta el sobrenadante. Después de tres lavados como se refiere anteriormente a lo largo de un par de días, se deja a la resina depositar y se añaden dos volúmenes (con respecto al volumen de la resina) de formiato sódico 150 mM.

30 *Tampón cinasa (TC)* – el tampón cinasa se compone de HEPES 50 mM pH 7,5 conteniendo MgCl₂ 10 mM, DTT 2,5 mM, Na₃VO₄ 10 μM y BSA 0,2 mg/mL.

35 **Condiciones de ensayo específicas para JAK2**

Enzima – Los ensayos se llevaron con el dominio cinasa JAK2 disponible comercialmente (Invitrogen, Eugene, OR) que muestra una cinética lineal sin prefosforilación.

40 *Condiciones de ensayo* – El ensayo de cinasa JAK2 se llevó a cabo con una concentración final de enzima de 1 nM, en presencia de ATP 60 μM, ³³P-γ-ATP 3 nM y sustrato BioDBn*306 64 μM (Secuencia de aminoácidos: LPLDKDYVVREPGQ – SEQ ID NO: 1). El sustrato peptídico se compró a American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

45 **Condiciones de ensayo específicas para JAK1**

Enzima – Los ensayos se llevaron con el dominio cinasa JAK1 (residuos 861-1152 de la secuencia de 1154 aminoácidos de longitud completa, número de acceso P23458 de UniProtKB/Swiss-Prot Database).

50 El dominio cinasa JAK1 se preactivó con ATP durante 1 h a 28 °C para obtener una cinética lineal.

55 *Condiciones de ensayo* – El ensayo de cinasa JAK1 se llevó a cabo con una concentración final de enzima preactivado de 2,5 nM, en presencia de ATP 100 μM, ³³P-γ-ATP 2 nM y sustrato BioDBn*306 154 μM (Secuencia de aminoácidos: KKHTDDGYMPMSPGVA – SEQ ID NO: 2). El sustrato peptídico se compró a American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Condiciones de ensayo específicas para JAK3

60 *Enzima* – Los ensayos se realizaron con el dominio de cinasa JAK3 (residuos 781-1124 de la secuencia de 1124 aminoácidos de longitud completa, número de acceso P52333 de UniProtKB/Swiss-Prot Database) que muestra una cinética lineal sin prefosforilación.

65 *Condiciones de ensayo* – El ensayo de cinasa JAK3 se llevó a cabo con una concentración final de enzima de 1 nM, en presencia de ATP 22 μM, ³³P-γ-ATP 1 nM y sustrato BioDBn*306 40 μM (Secuencia de aminoácidos:

LPLDKDYVVREPGQ – SEQ ID NO: 1). El sustrato peptídico se compró a American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Condiciones de ensayo específicas para TYK2

Enzima – Los ensayos se realizaron con el dominio de cinasa TYK2 (residuos 833-1187 de la secuencia de 1187 aminoácidos de longitud completa, número de acceso P29597 de UniProtKB/Swiss-Prot Database) que muestra una cinética lineal sin pefosforilación.

Condiciones de ensayo – El ensayo de cinasa TYK2 se llevó a cabo con una concentración final de enzima de 3 nM, en presencia de ATP 31 μ M, 33 P- γ -ATP 0.8 nM y sustrato BioDBn*306 71 μ M (Secuencia de aminoácidos: KKHTDDGYMPMSPGVA – SEQ ID NO: 2). El sustrato peptídico se compró a American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Proliferación celular

Líneas celulares: la línea celular SET-2 de leucemia megacarioblástica humana dependiente de JAK2 (DSMZ, Braunschweig, Alemania), y la línea celular K562 de leucemia mielógena crónica humana independiente de JAK2 (ECACC, Wiltshire, UK) se cultivaron en medio RPMI-1640 Glutamax (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA), suplementado con suero fetal bovino 10% (SFB) a 37 °C y CO₂ 5%. La línea celular DERL-7 de linfoma T humano dependiente de IL-2 (DSMZ, Braunschweig, Alemania) se utilizó para comprobar la actividad de los compuestos en células con cinasas JAK1/JAK3 activadas mediante IL-2. Las líneas celulares DERL-7 se cultivaron en medio RPMI-1640 Glutamax (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) suplementado con SFB 20% e IL-2 20 ng/mL (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA).

Ensayo de proliferación celular: se dispusieron aproximadamente 5×10^3 células en placas de microtitración de 384 pocillos en 50 μ L medio de cultivo con diferentes concentraciones de inhibidores. Se incubaron las células a 37 °C y CO₂ 5% durante 72 horas, se procesaron entonces las placas utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, se añadieron 25 μ L/pocillo de reactivo y después de 5 minutos de agitación se leyeron las micro-placas mediante el luminómetro Envision (PerkinElmer, Waltham, MA, USA).

Ajuste de datos – Los datos se analizaron mediante el software Symix Assay Explorer (Symix Technologies Inc.) que proporciona un algoritmo de ajuste sigmoideo de las curvas con 8 puntos de dilución para la determinación del IC₅₀.

Modelo *in vivo*

Se inoculó s.c. la línea celular SET-2 de leucemia megacarioblástica aguda (10^7 células) en ratones hembra de 5-6 semanas de edad con inmunodeficiencia combinada severa (IDCS) (Charles River) expuestos previamente a radiación gamma (200 Rads de irradiación gamma completa de todo el cuerpo). Los ratones portando un tumor palpable (100 – 200 mm³) se trataron con un vehículo (0,5% Methocel) o un compuesto de la presente invención durante 10 días. Se midieron las dimensiones del tumor regularmente utilizando calibres Vernier y se calculó la inhibición del crecimiento del tumor (ICT).

En los ensayos bioquímicos, los compuestos de la lista ensayados como se describe previamente, mostraron una remarcable potente actividad inhibitora JAK. Ver, como ejemplo, la siguiente Tabla A dónde se informa de los datos experimentales (IC₅₀) de los compuestos de la invención obtenidos para los enzimas representativos de la familia de cinasas JAK (p.ej. JAK1 y JAK2).

En los ensayos celulares, los compuestos de la lista anterior ensayados tal y como se describe previamente mostraron una actividad alta en la línea celular SET-2 dependiente de JAK2 en comparación con la línea celular K562 independiente de JAK2 (ver Tabla A).

Tabla A

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ μ M			
		JAK1	JAK2	SET-2	K-562
9	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo	0,141	0,023	1,27	7,23
47	4-(6-aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	0,869	0,066	3,07	>10
63	1-(5-Cloro-2-metilfenil)4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	0,015	0,004	1,38	1,89
68	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	0,014	0,006	0,34	4,13

(continuación)

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ μM			
72	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carbonitrilo	0,017	0,007	0,51	6,61
123	3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,033	0,005	0,46	3,76
124	3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,018	0,004	0,33	9,66
125	3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,019	0,006	0,30	>10
129	3-(5-Cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,038	0,009	0,69	>10
130	3-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,011	0,003	0,40	>10
131	3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,025	0,009	0,48	2,80
189	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,139	0,019	0,89	>10
190	2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,052	0,022	0,75	>10
191	2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,020	0,001	0,69	>10
192	2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,111	0,013	0,86	>10
197	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,008	0,001	0,15	>10
198	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,008	0,002	0,19	>10
199	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,007	0,001	0,10	>10
204	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,167	0,012	0,45	>10
205	2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,104	0,019	0,65	>10
206	2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,140	0,019	0,70	>10
211	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,108	0,011	0,59	>10
212	5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,048	0,021	0,46	>10
213	2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,027	0,008	0,29	>10
218	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,033	0,004	0,26	6,24
219	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,014	0,004	0,27	>10
220	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,019	0,002	0,15	6,87
227	4-(6-aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,595	0,073	2,36	>10
229	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,003	0,001	0,08	>10
232	1-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,315	0,033	1,68	>10
233	1-(5-cloro-2-metilfenil)-4-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,396	0,068	1,92	>10
234	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,008	0,006	0,26	>10
235	4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,079	0,008	0,40	>10

(continuación)

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	IC ₅₀ μM			
236	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,093	0,012	0,50	>10
237	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,001	0,001	0,03	>10
240	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,134	0,020	0,66	>10
241	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,008	0,005	0,31	>10
242	4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	1,083	0,071	1,57	>10
244	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,004	0,001	0,06	7,23
245	1-(2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(9 <i>H</i> -purin-6-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,386	0,027	1,23	>10
246	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,212	0,018	1,20	3,49
247	1-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,991	0,085	2,34	>10
256	4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,053	0,006	0,62	>10
270	4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,085	0,017	0,55	1,89
301	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,019	0,005	0,29	4,13
302	2-(5-Cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,001	0,001	0,13	6,61
303	2-(5-Cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,006	0,001	0,14	3,76
318	2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,063	0,025	0,35	>10
321	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,009	0,003	0,25	>10
322	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,013	0,004	0,22	2,80
323	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,006	0,003	0,22	>10

En ensayos bioquímicos, los compuestos listados anteriormente ensayados como se ha descrito previamente mostraron una remarcablemente potente actividad inhibidora de TYK2. Ver, por ejemplo, la siguiente Tabla B dónde se informa de los datos experimentales (IC₅₀) de los compuestos de la invención obtenidos para cinasa TYK2 (ver Tabla B).

5

Tabla B

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	TYK2 IC ₅₀ μM
63	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrilo	0,013
68	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrilo	0,012
72	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrilo	0,038
123	3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,023
124	3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,009
125	3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,032
129	3-(5-Cloro-2-metilfenil)- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,070
130	3-(5-Cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,007
131	3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,087
190	2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,094

(continuación)

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	TYK2 IC ₅₀ μM
191	2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,007
192	2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,051
197	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirrolo-3-carboxamida	0,010
198	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,023
199	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,003
213	2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,073
218	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,054
219	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,046
220	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,020
229	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,002
232	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,069
233	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,123
234	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,008
235	4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,032
236	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,048
237	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,001
240	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,027
241	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,016
244	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,003
246	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,058
256	4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,031
270	4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,043
301	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,088
302	2-(5-Cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,010
303	2-(5-Cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,012
321	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,038
323	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,022

En ensayos celulares, los compuestos listados anteriormente ensayados tal y como se describe anteriormente muestran una alta actividad en la línea celular DERL-7 de linfoma T humano dependiente de JAK1/3 (ver Tabla C).

5

Tabla C

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	DERL7 IC ₅₀ μM
10	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonitrilo	0,780
68	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrilo	0,332
124	3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	1,071
125	3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	1,075
130	3-(5-Cloro-2-etilfenil)- <i>N</i> -metil-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	1,599
197	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,257
198	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,170
199	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,194
219	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,392
220	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxamida	0,591
229	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamida	0,463

(continuación)

Número de Compuesto	Nombre del Compuesto	DERL7 IC ₅₀ μ M
234	1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,208
237	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,018
241	1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	1,296
244	1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	0,146
270	4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	1,794
302	2-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,469
321	5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	0,548
322	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida	0,246
323	2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	0,510

Hasta lo que se puede observar, los compuestos noveles de la invención están dotados de una potente actividad inhibidora de JAK y TYK2, y son por tanto particularmente favorables en las terapias contra el cáncer y metástasis, desórdenes de proliferación celular, infecciones virales, desórdenes inmunitarios, desórdenes neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas con los huesos.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 <110> Nerviano Medical Sciences S.r.l.

<120> Pirroles sustituidos activos como inhibidores de cinasa

<130> NMS 094

15 <150> EP 12178946
<151> 02-08-2012

<160> 2

20 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 15

25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> sustrato peptídico

30 <400> 1

Leu Pro Leu Asp Lys Asp Tyr Tyr Val Val Arg Glu Pro Gly Gln
1 5 10 15

35 <210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> sustrato peptídico

<400> 2

ES 2 726 833 T3

Lys Lys His Thr Asp Asp Gly Tyr Met Pro Met Ser Pro Gly Val Ala
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona del grupo consistente en:

- 5 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 123);
 3-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 124);
 3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 125);
 3-(5-Cloro-2-metilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 129);
 3-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 130);
 10 3-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 131);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 189);
 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 190);
 2-(5-Cloro-2-metilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 191);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 197);
 15 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 198);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 199);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 204);
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 205);
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 206);
 20 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 211);
 5-[6-(Metilamino)pirimidin-4-il]-2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 212);
 2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 213);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 218);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 219);
 25 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 220);
 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 229);
 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 234);
 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-(5-cloro-2-etilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 235);
 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 236);
 30 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 237);
 1-(5-Cloro-2-etilfenil)-4-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 241);
 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 244);
 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(9H-purin-6-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 245);
 1-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 246);
 35 4-(6-Aminopirimidin-4-il)-1-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 256);
 4-(5-Cloro-2-metilfenil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 270);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-etilfenil)-N-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 301);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 302);
 2-(5-Cloro-2-etilfenil)-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 303);
 40 2-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 318);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-[2-etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 321);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-[6-(metilamino)pirimidin-4-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 322);
 2-[2-Etil-5-(trifluorometil)fenil]-N-metil-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 323);
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-2-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-3-carboxamida (comp 331)
 45 y
 5-(6-Aminopirimidin-4-il)-3-(5-cloro-2-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirrol-2-carboxamida (comp 335).

2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.

4. Un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de las proteínas cinasa de la familia JAK, lo que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

5. Un producto que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.

7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.