

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 686**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/12 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2017** **PCT/US2017/062148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2018** **WO18094137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2017** **E 17872726 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 3541390**

54 Título: **Pirrolopirimidinas como potenciadores de CFTR**

30 Prioridad:

18.11.2016 US 201662423919 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2024

73 Titular/es:

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (100.0%)
4550 Montgomery Avenue, Suite 1100 N
Bethesda, MD 20814, US

72 Inventor/es:

STROHBACH, JOSEPH, WALTER;
LIMBURG, DAVID, CHRISTOPHER;
MATHIAS, JOHN, PAUL;
THORARENSEN, ATLI;
DENNY, RAJIAH, ALDRIN;
ZAPF, CHRISTOPH, WOLFGANG;
ELBAUM, DANIEL;
GAVRIN, LORI, KRIM y
EFREMOV, IVAN, VIKTOROVICH

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 983 686 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

Pirrolopirimidinas como potenciadores de CFTR

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a potenciadores de molécula pequeña del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de 2,5,6,7-tetrasustituido-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina específicos útiles para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ), asma, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estreñimiento, diabetes mellitus, enfermedad del ojo seco, pancreatitis, rinosinusitis, síndrome de Sjögren y otros trastornos asociados a CFTR.

Antecedentes de la invención

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más común que afecta a los caucásicos. La FQ es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1 entre 2000 y 1 entre 3000 nacidos vivos (Cutting, G.R., Accurso, F., Ramsey, B. W., y Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). Hay más de 70.000 personas afectadas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 33.000 se encuentran en los Estados Unidos (www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/). Las características distintivas de la FQ son la secreción excesiva de moco y una eliminación de moco defectuosa que provoca obstrucción, infección e inflamación de las vías respiratorias; insuficiencia pancreática; y concentración elevada de cloruro en el sudor. La FQ es una enfermedad multisistémica que afecta a los pulmones, el páncreas y los tractos gastrointestinal, hepatobiliar y reproductivo (R. D. Coakley *et al.*, en Cystic Fibrosis, Eds. Hodson, M., Geddes, D., y Bush, A., Edward Arnold, Tercera ed., 2007, págs. 59-68).

Para la mayoría de los pacientes, existe una gran carga de atención por terapias de apoyo que no abordan la causa raíz de la enfermedad. Las terapias de apoyo incluyen técnicas de limpieza física de las vías respiratorias, medicamentos inhalados (mucolíticos, antibióticos y solución salina hipertónica), fármacos antiinflamatorios orales, reemplazos de enzimas pancreáticas y complementos nutricionales (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report to the Center Directors, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Mariland, 2012). La edad media de supervivencia de los pacientes con fibrosis quística es la cuarta década de la vida.

La fibrosis quística está causada por mutaciones en el gen del CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística), un canal iónico que se encuentra en los epitelios, así como en otros tejidos. El CFTR se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales de las vías respiratorias, el intestino, el páncreas y las glándulas sudoríparas (G. R. Cutting, Accurso, F., Ramsey, B. W., y Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). Las mutaciones en CFTR se han clasificado en seis tipos (Welsh, M. J., y Smith, A. E., Cell, 1993, 73, 1251-1254 y Sloane, P. A., y Rowe, S. M., Curr. Opin. Pulm. Med., 2010, 16, 591-597): 1) terminación prematura debido a delección, mutaciones interruptoras o por desplazamiento del marco de lectura, 2) tráfico defectuoso fuera del retículo endoplásmico debido a un plegamiento inadecuado, 3) activación inadecuada, 4) conductancia reducida debido a cambios en el poro del canal, 5) producción reducida de canal debido a un corte y empalme alterado y 6) aumento de la endocitosis de la membrana plasmática.

Se sabe que casi 2.000 mutaciones diferentes en CFTR causan FQ. La delección de Phe508 de CFTR (F508del) se produce en aproximadamente el 70 % de los alelos de CFTR (Bobadilla, J. L. *et al.*, Human Mutation, 2002, 19, 575-606). Aproximadamente el 50 % de los pacientes son homocigotos F508del y aprox. el 40 % son heterocigotos, por lo que al menos una copia de F508del está presente en aproximadamente el 90 % de los pacientes. G551D es la tercera mutación más común y está presente en aproximadamente el 4 % de los pacientes (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report to the Center Directors, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Mariland, 2012).

La mutación F508del provoca la pérdida de la función CFTR debido tanto a la reducción de la densidad del canal como a la alteración de la activación del canal. La densidad de canales en la membrana apical se reduce debido al mal plegamiento de las proteínas. El CFTR mal plegado se reconoce mediante mecanismos de control de calidad celular y se degrada (Ward, C. L. y Kopito, R. R., J. Biol. Chem., 1994, 269, 25710-25718). La función F508del se reduce aún más porque tiene una probabilidad de apertura de canal significativamente reducida (defecto de activación) (Dalemans, W. *et al.*, Nature, 1991, 354, 526-528). La mutación G551D da como resultado una proteína con plegamiento normal pero activación alterada (Ilek, B. *et al.*, Am. J. Physiol., 1999, 277, C833-C839).

Se ha demostrado que pequeñas moléculas llamadas "correctores" revierten el defecto de plegado/tráfico de F508del CFTR y aumentan la densidad de los canales de CFTR en la membrana plasmática (Pedemonte, N. *et al.*, J. Clin. Invest., 2005, 115, 2564-2571, Van Goor, F. *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2006, 290, L1117-1130, Van Goor, F. *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 18843-18848). Los "potenciadores" son moléculas pequeñas que aumentan la probabilidad de apertura del canal de CFTR mutante, revirtiendo el defecto de activación. Se cree que la reparación farmacológica de F508del requiere al menos un corrector y un potenciador para abordar los defectos de plegado y activación, mientras que G551D puede beneficiarse únicamente de un potenciador.

Kalydeco® (ivacaftor, VX-770) es un potenciador comercializado que mejora las características de activación de G551D. En pacientes con G551D, mejoró sustancialmente la función pulmonar (el porcentaje previsto de FEV₁ aumentó entre el 10-13 %), permitió el aumento de peso y redujo la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares (Ramsey, B. W. *et al.*, New Eng. J. Med., 2011, 365, 1663-1672, Davies, J. C. *et al.*, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2013, 187, 1219-1225). Kalydeco® también está aprobado para personas con mutaciones G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N y S549R y se está investigando su aplicación a otras mutaciones, incluidas aquellas con función parcial.

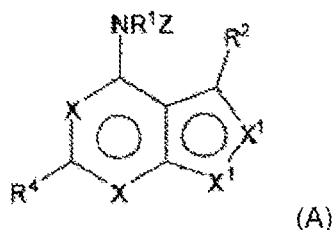
Si bien la monoterapia con Kalydeco® no condujo a ninguna mejora apreciable en pacientes homocigotos F508del (Flume, P. A. *et al.*, Chest, 2012, 142, 718-724), una combinación de un corrector (VX-809, lumacaftor o VX-661, tezacaftor) con Kalydeco® dio como resultado una mejora modesta en la función pulmonar (el porcentaje previsto de FEV₁ aumentó entre el 3-4 %) (Wainwright, C. E. *et al.*, N. Engl. J. Med., 2015, 373, 220-231, Pilewski, J. M. *et al.*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Supl. 1, S1). La combinación VX-809 más Kalydeco® (denominada Orkambi®) es una terapia comercializada para pacientes homocigotos F508del.

Para las poblaciones de pacientes G551D y F508del, se espera que las terapias mejoradas proporcionen beneficios adicionales a los pacientes. La mayoría de los pacientes con G551D son heterocigotos del compuesto G551D/F508del y el tratamiento con la combinación del corrector VX-661 más Kalydeco® dio como resultado un aumento adicional de la función pulmonar en comparación con Kalydeco® solo (Pilewski, J. M. *et al.*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Supl. 1, S1).

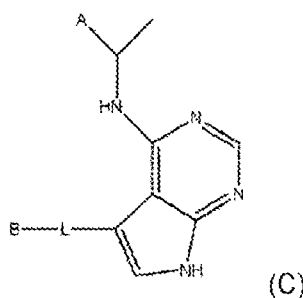
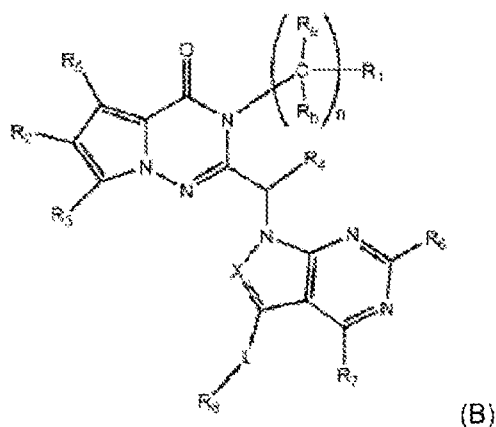
Las mutaciones en CFTR que están asociadas con una disfunción moderada de CFTR también son evidentes en pacientes con afecciones que comparten determinadas manifestaciones de la enfermedad con la fibrosis quística pero que no cumplen los criterios de diagnóstico para la fibrosis quística. En estos pacientes, puede tener lugar disfunción de CFTR en las capas de células epiteliales y dar lugar a moco y secreciones endocrinas anómalas que son similares a las que caracterizan a la fibrosis quística. También se puede adquirir una disfunción de CFTR. La inhalación crónica de partículas irritantes, incluido el humo de cigarrillos, la contaminación y el polvo, puede reducir la actividad del canal iónico de CFTR.

La modulación de la actividad de CFTR también puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretoras y otras enfermedades del plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. CFTR regula el flujo de cloruro y bicarbonato a través de los epitelios de muchas células para controlar el movimiento de líquidos, la solubilización de proteínas, la viscosidad del moco y la actividad enzimática. Los defectos en CFTR pueden causar obstrucción de las vías respiratorias o de los conductos de muchos órganos, incluidos el hígado y el páncreas. Los potenciadores son compuestos que mejoran la actividad de activación del CFTR presente en la membrana celular. Cualquier enfermedad que implique espesamiento de la mucosidad, alteración de la regulación de líquidos, alteración de la eliminación de la mucosidad o conductos bloqueados que provoquen inflamación y destrucción tisular podría ser candidata para los potenciadores. Por lo tanto, existe la necesidad terapéutica significativa de moléculas pequeñas novedosas que actúen como potenciadores de CFTR.

El documento WO 2009/062118 describe compuestos a base de pirrolopirimidina de acuerdo con la fórmula (A) que pueden ser útiles para modular la actividad de CFTR.



Los documentos WO 2014/060431 y WO 2015/091532 también describen compuestos a base de pirrolopirimidina de fórmula (B) y (C), respectivamente, que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la fibrosis quística.

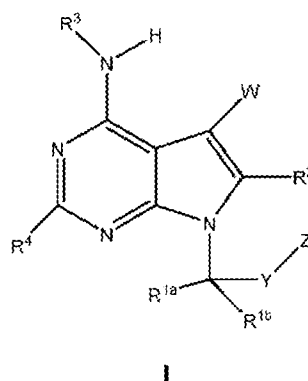


- 5 Además de la fibrosis quística, las enfermedades relacionadas con CFTR u otras enfermedades que pueden beneficiarse de la modulación de la actividad de CFTR incluyen, pero sin limitación, asma, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estreñimiento, diabetes mellitus, enfermedad del ojo seco, pancreatitis, rinosinusitis y síndrome de Sjögren.

10 Sumario de la invención

- La presente invención se define en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Una realización de la presente invención es un compuesto que es 4-amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización la invención proporciona un compuesto que es 4-amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo. Otra realización de la presente invención es un compuesto que es 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra realización la invención proporciona un compuesto que es 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

Los compuestos de la invención son ejemplos de compuestos de la fórmula general fórmula I



heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n;
un heteroarilo de cinco a diez miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n;

un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n; y

cicloalquilo C₃-C₇;

en donde el fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁵;

Y es un heteroarilo de cinco miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n; en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

Z se selecciona del grupo que consiste en fenilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, un heteroarilo de cinco o seis miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n, y un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n; en donde dicho fenilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco R⁶;

cada uno de R^{1a} y R^{1b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -OH, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, y un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en N, O y S(O)_n; en donde el grupo alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, y un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en N, O y S(O)_n; y en donde cada cicloalquilo C₃-C₇ y cada heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados para cada aparición del grupo que consiste en -OH, halo y alquilo C₁-C₆;

o R^{1a} y R^{1b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₇ o un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en N, O y S(O)_n; y en donde cada cicloalquilo C₃-C₇ y cada heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en -OH, halo y alquilo C₁-C₆.

R² se selecciona del grupo que consiste en -H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente para cada aparición del grupo que consiste en -H, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R⁵, en cada aparición, se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -SR⁷, oxo, alcohalquilo C₂-C₇, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆, -C(=O)R⁷, y un heteroarilo de cinco miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada aparición del grupo que consiste en N, O y S(O)_n, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados para cada aparición del grupo que consiste en halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -N(R⁷)₂ y -SR⁷;

R⁶, en cada aparición, se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -N(R⁷)₂ y -SR⁷;

R⁷ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en

-H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₇; y n en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2.

En lo sucesivo, las referencias hechas a métodos de tratamiento deben interpretarse como dirigidas a compuestos y/o composiciones para su uso en un método de tratamiento. También se divulga en el presente documento un método para tratar la fibrosis quística, asma, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estreñimiento, diabetes mellitus, enfermedad del ojo seco, pancreatitis, rinosinusitis o síndrome de Sjögren en un paciente que necesita tratamiento de las mismas, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a un paciente que necesita tratamiento de las mismas.

También se divulga en el presente documento un método para tratar la fibrosis quística en un paciente que necesita tratamiento de la misma, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a un paciente que necesita tratamiento de la misma.

También se divulga en el presente documento el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

También se divulga en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente uno o más agentes

terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse del grupo que consiste en un potenciador de CFTR, un corrector de CFTR, un inhibidor del canal de sodio epitelial (ENaC), un amplificador de CFTR, un estabilizador de CFTR, un agente de lectura directa, un parche de oligonucleótidos, un inductor de autofagia y un modulador de la proteostasis.

5 El potenciador de CFTR en cada aparición puede seleccionarse del grupo que consiste en VX-770 (Ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656 y PTI-P271.

10 El corrector de CFTR en cada aparición puede seleccionarse del grupo que consiste en VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169 y PTI-C1811.

15 El inhibidor del canal de sodio epitelial (ENaC) en cada aparición puede seleccionarse del grupo que consiste en SPX-101, QBW-276 y VX-371.

El amplificador de CFTR en cada aparición puede seleccionar del grupo que consiste en PTI-428 y PTI-130.

El estabilizador CFTR puede ser N-91115 (Cavosonstat).

20 El agente de lectura directa puede ser ataluren (PTC124).

El inductor de autofagia en cada aparición puede seleccionarse del grupo que consiste en CX-4945 y la combinación de cisteamina y galato de epigallocatequina (EGCG).

25 También se divulga en el presente documento un método para tratar la fibrosis quística en un paciente que necesita tratamiento de la misma, comprendiendo el método administrar la composición farmacéutica al paciente que necesita tratamiento de la misma.

30 También se divulga en el presente documento la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

Definiciones

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

40 El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que al menos un hidrógeno del alquilo se reemplaza por un átomo de halógeno. El término "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. En determinadas realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí. Los ejemplos de haloalquilos incluyen: clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo.

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

55 El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene el número especificado de átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a siete átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquilo" incluye carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, así como carbociclos con anillos puenteados y condensados, así como sistemas anulares espiro-condensados.

60 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular monocíclico que contiene los heteroátomos N, O o S(O)_n como se especifica. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sustituyente obtenido eliminando un hidrógeno de una estructura anular saturada o parcialmente saturada que contiene el número especificado de átomos en el anillo, en donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Si el sustituyente heterocicloalquilo está a su vez sustituido por

un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido a un heteroátomo de nitrógeno, o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, según sea apropiado. En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el sufijo "de x a y miembros", en donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman la fracción cíclica del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros" se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de cuatro a siete átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo. Los ejemplos de heterocicloalquilos de anillo sencillo incluyen azetidilo, oxetanilo, tietanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dihidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo y diazepinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a una estructura anular aromática que contiene el número especificado de átomos en el anillo en la que al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), estando los átomos en el anillo restantes independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo de cinco a seis miembros es un sistema anular aromático que tiene cinco o seis átomos en el anillo, siendo al menos uno de los átomos en el anillo N, O o S(O)_n. De manera similar, un heteroarilo de cinco a diez miembros es un sistema anular aromático que tiene de cinco a diez átomos en el anillo, siendo al menos uno de los átomos en el anillo N, O o S(O)_n. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo o 2 anillos condensados.

Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes anulares de seis miembros tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes anulares de cinco miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes anulares condensados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo en el anillo del sustituyente heteroarilo que está unido al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. De manera similar, si el sustituyente heteroarilo está a su vez sustituido por un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido al menos a un heteroátomo, o puede estar unido a un átomo de carbono en el anillo, donde el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo, o donde el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. El término "heteroarilo" también incluye N-óxidos de piridinilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina. Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos condensados incluyen indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3, 4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo o pirido[4,3-5]-piridinilo), pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo y imidazotiazolilo y pteridinilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen heteroarilos benzo-condensados tales como indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo, benzazínilo (incluyendo quinolinilo o isoquinolinilo), ftalazínilo, quinoxalínilo, benzodiazínilo (incluyendo cinnolinilo o quinazolinilo), benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, indoxazínilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazínilo, benzoisoxazínilo. Los grupos anteriores, al igual que los procedentes de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N, cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

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

El término "hidrógeno" se refiere a un sustituyente de hidrógeno, y puede representarse como -H.

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

El término "fenilo" se refiere a un anillo aromático que tiene el radical -C₆H₅, obtenido del benceno mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. El fenilo puede estar opcionalmente condensado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de cinco o seis miembros para formar compuestos bicíclicos. Los ejemplos de estos compuestos bicíclicos incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1H-indeno, isoindolina y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina.

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados independientemente" de un grupo, cada caso de un sustituyente se selecciona independientemente del otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del otro u otros sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "fórmula I", "fórmula (I)", "Fórmula (I)" o "Fórmula I" también se define que incluyen todas las formas del compuesto de fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están enlazados firmemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua estén enlazados débilmente, como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido del agua/disolvente será dependiente de las condiciones de humedad y secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como clatratos u otros complejos. Dentro del alcance de la divulgación se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que el fármaco y el hospedador estén presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblan, J.K. (Agosto de 1975).

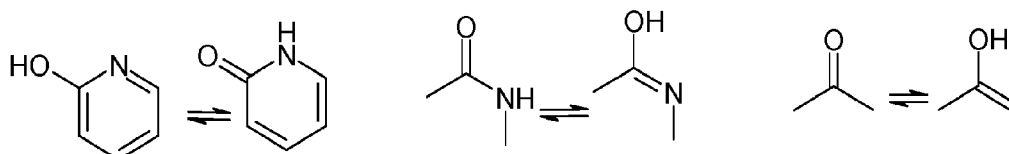
Los compuestos de fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos se pueden representar en el presente documento usando una línea continua (—), una cuña continua (▲) o una cuña discontinua (⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en un átomo de carbono, están incluidos. El uso de una cuña tanto continua como discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que solamente se debe incluir el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar los enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se deben incluir todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de fórmula I y el uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

Los estereoisómeros de fórmula I incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos tales como enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos, incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tal como racematos y pares diastereoméricos). También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato real), al que se ha hecho referencia anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un enantiómero individual.

La presente divulgación comprende las formas tautoméricas de compuestos de fórmula I. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Esta puede adoptar la forma de tautomería de protones en compuestos que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Por lo tanto, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Las diferentes relaciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes en la molécula, así como la técnica particular de cristalización usada para aislar un compuesto.

Los ejemplos de tipos de tautomerías potenciales mostrados por los compuestos de fórmula I incluyen tautomerías de hidroxipiridina $\rightleftharpoons$ piridona; amida $\rightleftharpoons$ hidroxil-imina y ceto $\rightleftharpoons$ enol:



Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en forma de sales obtenidas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como estabilidad farmacéutica mejorada en diferentes temperaturas y humedades o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto también puede usarse como un auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto. Cuando se

pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a, por ejemplo, usarse en un contexto *in vitro*), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los métodos divulgados en el presente documento debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto precursor. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos descritos en el presente documento son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de fórmula I y los compuestos específicos de esta invención, que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en el presente documento, cuando sea posible, incluyen las obtenidas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, P-hidroxibutirato, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Además, cuando los compuestos llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, las sales de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatrina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y cinc.

Las sales orgánicas pueden prepararse a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C_1 - C_6) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En una realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

La presente divulgación también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos como se describe en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como 2H , 3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente como se describen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como 3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir, 3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, 2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por consiguiente, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Descripción detallada de la invención

Típicamente, un compuesto como se describe en el presente documento se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos pueden administrarse por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento

previsto. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridas para tratar el progreso de la afección médica se determinan fácilmente por un experto en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos familiares en las técnicas medicinales.

- 5 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como "tratar" se ha definido inmediatamente anteriormente. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, para que el compuesto entre al tubo gastrointestinal o se puede emplear la administración bucal o sublingual, mediante las que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

- 15 En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidas microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. En otra realización, los compuestos también se pueden administrar por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos también pueden administrarse directamente al ojo o al oído.

- 25 La pauta posológica para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluido el tipo, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por lo tanto, la pauta posológica puede variar ampliamente. Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto descrito en el presente documento (administrado en dosis únicas o divididas) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total de un compuesto descrito en el presente documento es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y, en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en unidades de dosificación pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (normalmente, no más de 4 veces). Típicamente pueden usarse dosis múltiples por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

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

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

- 50 Los compuestos de la invención pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones mencionadas en el presente documento.

- Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, el compuesto se puede administrar como compuesto *per se*. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto precursor.

- 55 Los compuestos de la invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se describe en el presente documento presentado con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser un sólido, un líquido o ambos y puede formularse con el compuesto en forma de una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05 % al 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto como se describe en el presente documento puede acoplarse con polímeros adecuados como portadores farmacológicos direccionables. Además, pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

- 65 Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos y composiciones activas, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal,

parenteral o tópica.

La administración oral de una forma de dosis sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de al menos un compuesto descrito en el presente documento.

En otra realización, la administración oral puede estar en forma de polvo o gránulos. En otra realización, la administración oral puede ser en una dispersión secada por aspersión. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de fórmula I se combinan de forma ordinaria combinada con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

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

Los compuestos reivindicados pueden usarse en forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusiones. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados.

Los compuestos reivindicados pueden usarse en forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como a través de parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para la administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, nebulizaciones, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que aumenta la absorción o penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Cuando los compuestos descritos en el presente documento se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche tanto de tipo depósito como de tipo membrana porosa, o de una diversidad de matrices sólidas.

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

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, colirios, en donde el compuesto se disuelve o suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular o aural puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, de silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliácrico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, (hidroxipropil)metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos se suministran convenientemente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que es exprimido o bombeado por el paciente o como un pulverizador en aerosol, suministrado desde un recipiente presurizado o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal típicamente se administran en forma de un polvo seco (ya sea solo, en forma de mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o en forma de una partícula de un componente mixto, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

También se describe una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Además, pueden usarse otros materiales transportadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, tales como procedimientos de formulación y de administración eficaces. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y procedimientos de administración eficaces se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. Las formulaciones de fármacos se analizan en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; Lieberman *et al.*, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe *et al.*, Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 2000.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar, solos en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas afecciones o patologías. El uno o más compuestos descritos en el presente documento y otro u otros agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (ya sea en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas) o secuencialmente.

Dos o más compuestos pueden administrarse de forma simultánea, concurrente o secuencial. Además, la administración simultánea puede llevarse a cabo mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo, pero en distintos sitios anatómicos o utilizando distintas vías de administración.

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

También se describe en el presente documento el uso de una combinación de un compuesto potenciador de CFTR como se proporciona en la fórmula I y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces pueden administrarse de manera secuencial o simultánea, en formas farmacéuticas separadas o combinados en una única forma farmacéutica. Por consiguiente, la presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; (c) opcionalmente un tercer agente farmacéuticamente activo; y (d) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Pueden seleccionarse diversos agentes farmacéuticamente activos para su uso junto con los compuestos de fórmula I, dependiendo de la enfermedad, el trastorno o la afección a tratar. Por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística puede comprender un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes tales como un modulador de CFTR, por ejemplo, otro potenciador de CFTR, un corrector de CFTR, incluyendo un inhibidor de CAL (ligando asociado a CFTR), un corrector de producción de CFTR o agente de lectura directa, un estabilizador de CFTR, incluyendo un inhibidor de CFTR-Dab2 (homólogo 2 desactivado), o un amplificador de CFTR; un inhibidor/bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC); un parche de oligonucleótidos; un inductor de autofagia; un modulador de la proteostasis, incluyendo un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); o terapias de apoyo tales como un agente mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un anticolinérgico, un estabilizador de mastocitos, un corticoesteroide, un agente nutricional o un reemplazo enzimático.

Una combinación puede incluir más de un agente de una clase particular de agentes; por ejemplo, una combinación de un compuesto de fórmula I con dos o más correctores de CFTR. Los agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse junto con los compuestos de fórmula I y composiciones de los mismos incluyen, sin limitación:

- (i) potenciadores de CFTR, tales como VX-770 (ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, GLPG-3067, FDL-129, CTP-656, FDL-176, PTI-P271 y CTP-656;
- (ii) correctores de CFTR, tales como VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983 VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, FDL-169, FDL-304, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, PTI-C1811, NU-001 y NU-002
- (iii) amplificadores de CFTR, tales como PTI-428 y PTI-130
- (iv) agentes de lectura directa, tal como ataluren
- (v) estabilizadores de CFTR, tales como N91115 (cavosonstat, un inhibidor de S-nitrosoglutatión reductasa "GSNOR")
- (vi) inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC), tales como SPX-101, QBW-276 y VX-371;
- (vii) parches de oligonucleótidos, tales como QR-010
- (viii) inductores de autofagia, tales como CX-4945, la combinación de cisteamina y galato de epigallocatequina (EGCG), cistamina y rapamicina
- (ix) moduladores de la proteostasis, tales como inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), incluyendo 4-fenilbutirato (4-PBA)
- (x) terapias de apoyo, tales como albuterol, salmeterol, ciprofloxacino, fluticasona, prednisona, bromuro de ipratropio, lipasa, proteasa y amilasa

Los compuestos reivindicados pueden usarse en kits que sean adecuados para su uso en la realización de los métodos

de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en el presente documento opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos divulgados en el presente documento. El kit puede comprender uno o más compuestos como se describen en el presente documento opcionalmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esquemas sintéticos generales

Los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo los compuestos específicos de la invención, pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos se pueden preparar mediante los procedimientos descritos con referencia a los siguientes Esquemas, o mediante los métodos específicos descritos en los Ejemplos, o mediante procesos similares a cualquiera de ellos.

El experto apreciará que las condiciones experimentales expuestas en los siguientes esquemas son ilustrativas de condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado.

Todos los derivados de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. El experto en la técnica apreciará que las siguientes reacciones pueden calentarse térmicamente o con irradiación con microondas.

Las rutas siguientes, incluidas las mencionadas en los Ejemplos y Preparaciones, ilustran métodos de síntesis de compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos de la invención. El experto apreciará que los compuestos, e intermedios de los mismos, podrían prepararse mediante métodos distintos de los descritos específicamente en el presente documento, por ejemplo, mediante adaptación de los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, mediante métodos conocidos en la técnica. Guías adecuadas para la síntesis, las interconversiones de grupos funcionales, el uso de grupos protectores, etc., son, por ejemplo: "Comprehensive Organic Transformations" de RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" de S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" de S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" de RK Mackie y DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene y PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y "Protecting Groups" de PJ Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); y cualquier versión actualizada de dichos trabajos estándar.

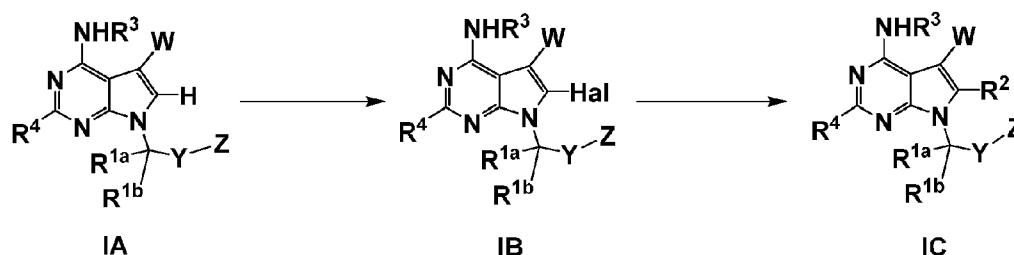
Además, el experto apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento proteger uno o más grupos sensibles, para evitar reacciones secundarias no deseadas. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos pueden usarse de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Greene y Peter GM Wuts, quinta edición, (John Wiley and Sons, 2014), que también describe métodos para la eliminación de dichos grupos.

En los métodos sintéticos generales a continuación, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes son como se han definido anteriormente con referencia a los compuestos de fórmula (I) anteriores. Cuando se dan relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen, a menos que se especifique lo contrario.

El experto apreciará que las condiciones experimentales expuestas en los siguientes esquemas son ilustrativas de condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula I.

De acuerdo con un primer proceso, los compuestos de fórmula (IC) (donde $R^2 = \text{CN}$) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (IA) y (IB) como se ilustra en el Esquema 1.

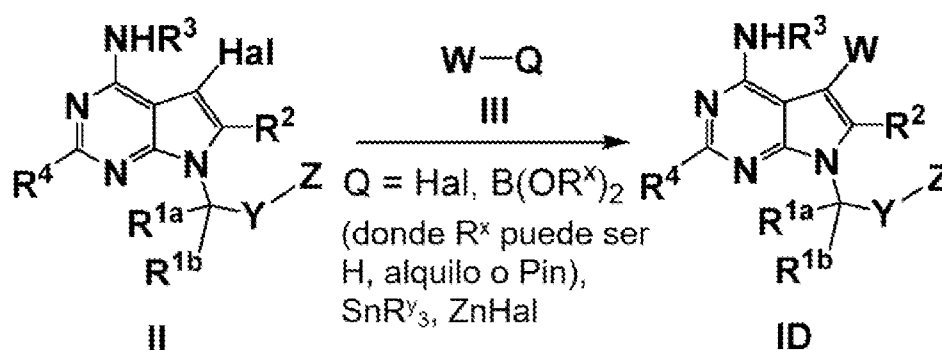
Esquema 1



En el Esquema 1, el compuesto de fórmula (IA) se convierte en un compuesto de fórmula (IB) en donde Hal es cloro, bromo o yodo (preferentemente bromo) mediante tratamiento con un agente de halogenación adecuado tal como N-(Hal)succinimida, preferentemente NBS, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF a una temperatura apropiada tal como 0 °C. Un experto también sabe que se pueden lograr métodos alternativos para introducir específicamente un grupo halógeno adecuado tal como Br usando reactivos, disolventes y temperaturas alternativos. Un compuesto de fórmula (IB) se convierte en un compuesto de fórmula (IC) mediante tratamiento con una fuente organometálica adecuada de cianuro tal como Zn(CN)₂ o CuCN en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd(dppf)Cl₂ (o Pd₂(dba)₃ más dppf) en un disolvente adecuado, tal como DMF o NMP a una temperatura adecuada. Un experto también sabe que se pueden usar estrategias de acoplamiento organometálico alternativas que implican compañeros de acoplamiento, metales y combinaciones de disolventes alternativos. Un experto entenderá bien que un compuesto de fórmula (IB) se prepara y se aísla como se ha descrito anteriormente o se prepara *in situ* sin aislamiento en una estrategia de reacción secuencial que conduce a un compuesto de fórmula (IC). En el caso de compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC) donde R^{1a} y R^{1b} son grupos diferentes (por ejemplo, donde R^{1a} es alquilo (C₁-C₃) y R^{1b} es H), lo que conduce a la presencia de un centro quiral, un experto entiende bien que los enantiómeros individuales se pueden obtener usando un método de separación adecuado tal como cromatografía SFC para proporcionar los enantiómeros (+) y (-) de los compuestos de fórmula (IA), (IB) o (IC). Un experto entenderá bien que un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC) se prepara y se aísla como se ha descrito anteriormente o se aísla usando una técnica de separación alternativa tal como HPLC usando una fase estacionaria quiral adecuada eluyendo con una fase móvil adecuada según se determine que es necesario para aislar los enantiómeros requeridos.

De acuerdo con un segundo proceso, los compuestos de fórmula (ID) (donde R² = H, CN, alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) y (III) como se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2



En el Esquema 2, los compuestos de fórmula (ID), en donde Hal es cloro, bromo o yodo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) y (III) usando una reacción de acoplamiento cruzado organometálico adecuada tal como reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki precedida si es necesario por una formación de éster borónico. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden un catalizador de paladio que contiene ligandos de fosfina adecuados, en presencia de una base inorgánica, en dioxano acuoso o metanol, a temperaturas elevadas, ya sea térmicamente o con irradiación con microondas. Las condiciones preferidas comprenden Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₄ con carbonato de sodio, cesio o potasio en dioxano acuoso o metanol desde temperatura ambiente hasta 120 °C. Las condiciones típicas de formación de éster borónico comprenden Pd(dppf)Cl₂ y acetato de potasio con bispinacolatodiboro con compuestos de fórmula W-Q (donde Q = cloro, bromo o yodo) en dioxano a reflujo. Como alternativa, los compuestos de fórmula (ID) pueden prepararse mediante estrategias de acoplamiento cruzado alternativas tales como el acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille usando un compuesto de fórmula (II) y fórmula (III) (donde Q = SnR^y₃ y R^y es alquilo (por ejemplo, butilo)) precedido si es necesario por una reacción de formación de arilestanano.

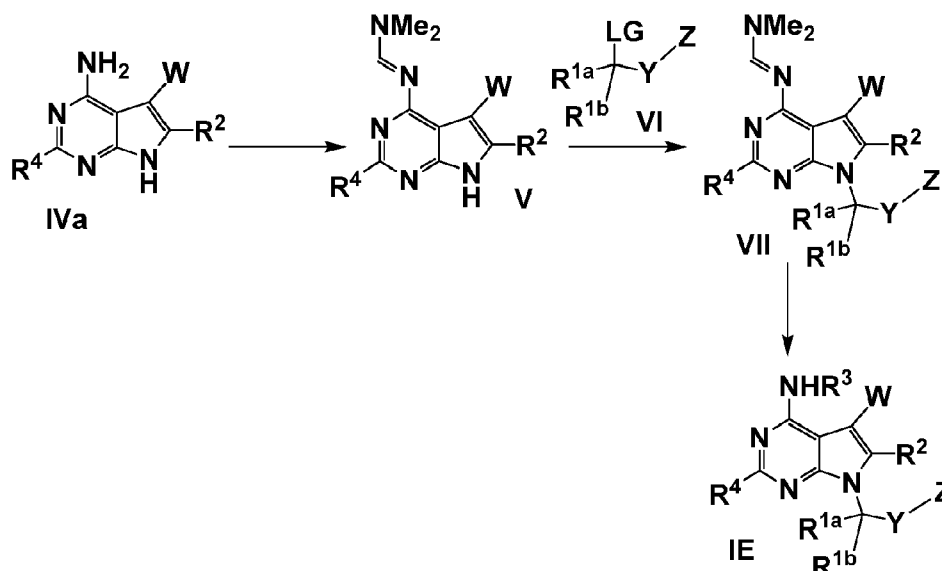
Los compuestos de fórmula (ID) también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) usando un reactivo de cinc adecuado tal como compuestos de fórmula (III) (donde Q = ZnBr) con un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂ en presencia de ligandos de fosfina adecuados tales como s-Phos, en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (ID) también pueden prepararse mediante una estrategia de activación de C-H adecuada usando un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) (donde Q = H) en presencia de un catalizador de paladio en el presencia de una base inorgánica, a una temperatura adecuada tal como 50 °C. Las condiciones típicas comprenden Pd(OAc)₂, con acetato sódico y Bu₄NCl. Un experto sabrá que hay condiciones alternativas disponibles y que se pueden seleccionar dependiendo de la reactividad de los sustratos. Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse comercialmente o por analogía con los métodos descritos en el presente documento.

De acuerdo con un tercer proceso, los compuestos de fórmula (IE) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IVa), (V), (VI) y (VII) como se ilustra en el Esquema 3.

5

Esquema 3

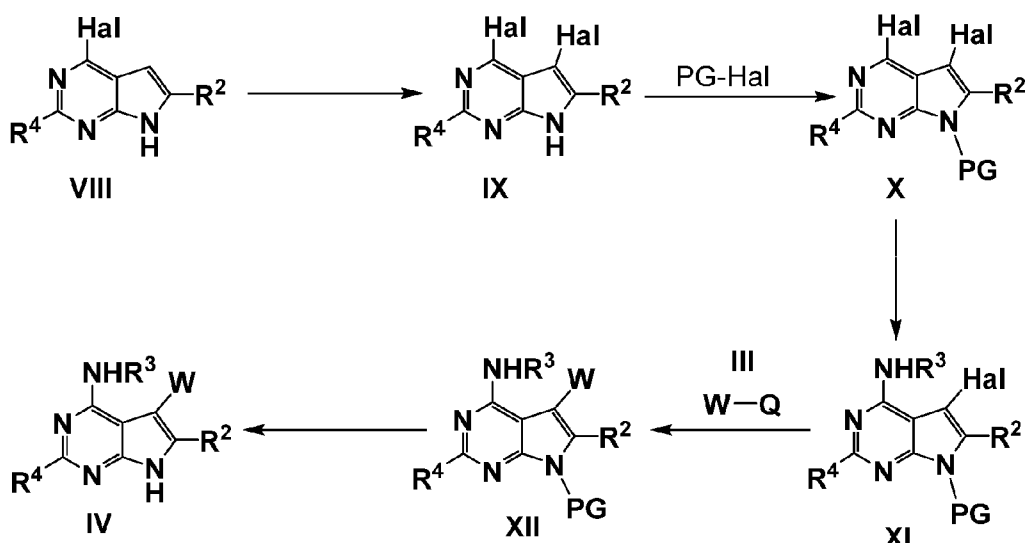


En el Esquema 3, los compuestos de fórmula (IE) (donde R^2 y $R^3 = H$) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VII) mediante la reacción de una solución acuosa de hidróxido de amonio en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura adecuada, tal como 70 °C durante un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante una reacción de alquilación adecuada con compuestos de fórmula (V) y (VI) (LG es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, en particular un átomo de cloro o un mesilato) en presencia de una base adecuada, tal como Cs_2CO_3 en un disolvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura adecuada, tal como 80 °C. Los compuestos de fórmula (VI) pueden obtenerse comercialmente o por analogía con los métodos descritos en el presente documento. Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IVa) mediante la reacción con DMF-DMA a una temperatura adecuada de la temperatura ambiente a 100 °C, preferentemente a 50 °C.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (III), (VIII), (IX), (X), (XI) y (XII) como se ilustra en el Esquema 4.

20

Esquema 4

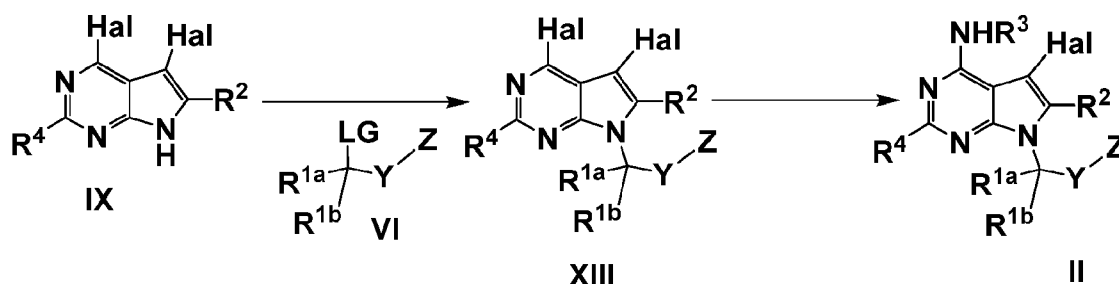


En el Esquema 4, Hal es cloro, bromo o yodo; PG es un grupo protector adecuado entendido por un experto; y el

compuesto de fórmula III (W-Q) es como se define en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante halogenación de compuestos de fórmula (VIII). Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante tratamiento de compuestos de fórmula (VIII) con un agente de halogenación adecuado tal como N-(Hal)succinimida, preferentemente NIS, en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF a una temperatura apropiada tal como 0 °C. Un experto también sabe que se pueden lograr métodos alternativos para introducir específicamente un grupo halógeno adecuado tal como yodo usando reactivos, disolventes y temperaturas alternativos. Un experto también sabe que se pueden usar estrategias de halogenación alternativas que implican fuentes alternativas de halógeno, disolvente y combinaciones de temperatura. Un experto entenderá bien que un compuesto de fórmula (IX) se prepara y se aísla como se ha descrito anteriormente o se prepara *in situ* sin aislamiento en una estrategia de reacción secuencial que conduce a un compuesto de fórmula (X). Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX) usando un grupo protector adecuado tal como trimetilsililetoximetilo (SEM) mediante la reacción de SEMCl con compuestos de fórmula (IX) y una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado, tal como THF y a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XI) (donde R³ es H) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X) mediante la reacción de una solución acuosa de hidróxido de amonio en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura adecuada, tal como 70 °C durante un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Además, los compuestos de fórmula (XI) (donde R³ es alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X) mediante la reacción con una amina primaria apropiada tal como metilamina en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada, tal como 70 °C en un tubo cerrado herméticamente. Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (XI) y (III) usando una reacción de acoplamiento cruzado organometálico adecuada tal como la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki precedida si es necesario por una reacción de formación de éster borónico, como se describe en el Esquema 2. Las condiciones típicas de formación de éster borónico comprenden Pd(dppf)Cl₂ y acetato de potasio con bispinacolatodiboro con compuestos de fórmula (III) (donde Q = Hal) en dioxano a reflujo. Como alternativa, los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante estrategias de acoplamiento cruzado alternativas tales como el acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille usando un compuesto de fórmula (XII) y fórmula (III) (donde Q = SnR₃) precedido si es necesario por una reacción de formación de arilestanano. Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) (donde PG = SEM) usando un método de desprotección adecuado, tal como TFA puro u opcionalmente en un disolvente adecuado, tal como DCM, a una temperatura adecuada tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Un experto entenderá bien que pueden usarse métodos alternativos de desprotección, tales como TBAF, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a 70 °C.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI), (IX) y (XIII) en donde Hal es cloro, bromo o yodo como se ilustra en el Esquema 5.

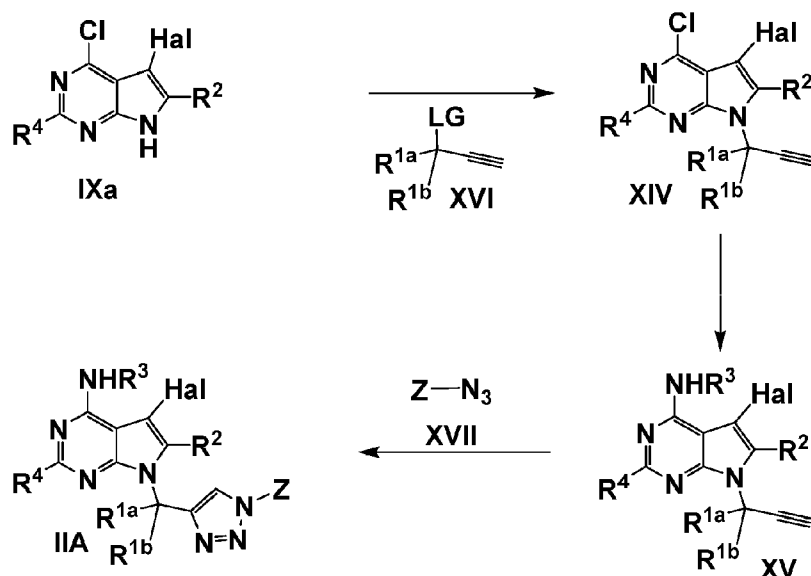
Esquema 5



Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX) y fórmula (VI) (LG es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, en particular un átomo de cloro o un mesilato) en presencia de una base adecuada, tal como Cs₂CO₃ en un disolvente adecuado, tal como DMF a una temperatura adecuada tal como 80 °C. Un experto entenderá bien que están disponibles métodos alternativos a los compuestos preparados de fórmula (XIII), tales como una reacción de Mitsunobu con compuestos de las fórmulas (IX) y (VI) (donde LG = OH) usando un reactivo activador de alcohol adecuado tal como DIAD y PPh₃ en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (II) (donde R³ es H) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante la reacción de una solución acuosa de hidróxido de amonio en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura adecuada, tal como 70 °C durante un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Además, los compuestos de fórmula (II) (donde R³ es alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante la reacción con una amina primaria apropiada tal como metilamina en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada, tal como 70 °C en un tubo cerrado herméticamente.

Los compuestos de fórmula (IIA) (donde Y = 1,2,3-triazol) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IXa), (XIV), (XV), (XVI) y (XVII) en donde Hal es cloro, bromo o yodo como se ilustra en el Esquema 6.

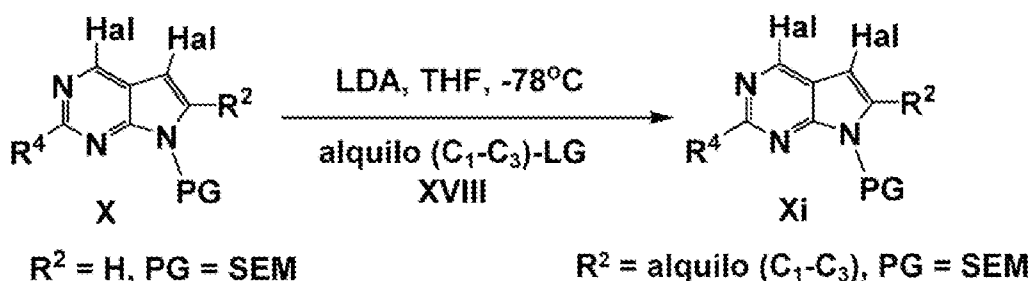
Esquema 6



- 5 Los compuestos de fórmula (IIA) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) y (XVII) usando una reacción de cicloadición 1,3-dipolar adecuada, tal como una reacción de clic catalizada por cobre usando un catalizador, tal como CuI, en un disolvente adecuado, tal como tolueno y tBuOH, y una base adecuada, tal como DIPEA y a una temperatura adecuada tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Un experto entenderá bien que también son posibles métodos alternativos de formación de heterociclos. Los compuestos de fórmula (XV) (donde R³ es H) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) mediante la reacción de una solución acuosa de hidróxido de amonio en un disolvente adecuado tal como MeOH a una temperatura adecuada, tal como 70 °C durante un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo cerrado herméticamente. Además, los compuestos de fórmula (XV) (donde R³ es alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) mediante la reacción con una amina primaria apropiada tal como metilamina en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura adecuada, tal como 70 °C en un tubo cerrado herméticamente. Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IXa) y fórmula (XVI) (LG es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno en particular un átomo de cloro o un mesilato) en presencia de una base adecuada, tal como Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura adecuada tal como 80 °C, precedido si es necesario por una reacción de interconversión de grupos funcionales adecuada, tal como la conversión de un alcohol (LG = OH) en un cloruro (LG = Cl) usando métodos conocidos por un experto.

Los compuestos de fórmula (Xi) (donde R² = alquilo (C₁-C₃), PG = SEM y Hal es cloro, bromo o yodo) pueden prepararse a partir de compuesto de fórmula (X), (donde R² = H y Hal es cloro, bromo o yodo) como se ilustra en el Esquema 7.

Esquema 7

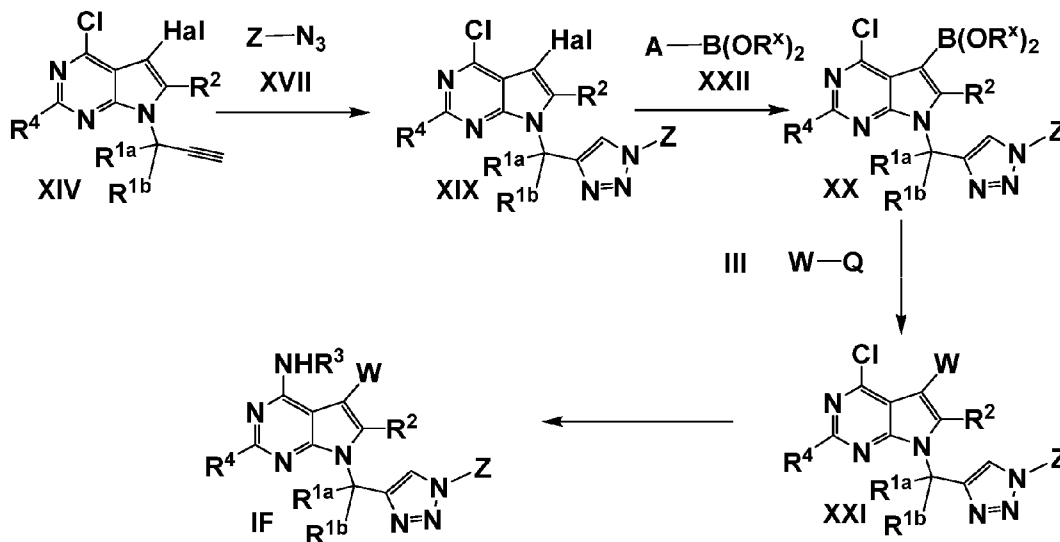


- Los compuestos de fórmula (Xi) (donde R² = alquilo (C₁-C₃) y PG = SEM) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (X) (donde R² = H y PG = SEM) y compuestos de Fórmula (XVIII) usando una base aprótica adecuada, tal como LDA, a una temperatura adecuada, tal como -78 °C, en un disolvente adecuado, tal como THF. Un experto entenderá bien que se pueden usar métodos alternativos de desprotonación-alkilación selectiva dirigida por ligando con combinaciones alternativas de PG, base y grupo alquilante en un disolvente adecuado y a una temperatura adecuada.

Los compuestos de fórmula (IF) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III), (XVII), (XIV), (XIX), (XX),

(XXI) y (XXII), en donde Q es Hal y Hal es cloro, bromo o yodo, como se ilustra en el Esquema 8.

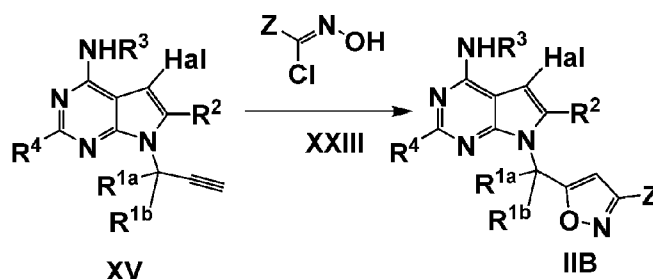
Esquema 8



Los compuestos de fórmula (IF) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXI) mediante un desplazamiento de halógeno adecuado por analogía con los Esquemas 4, 5 y 6. Los compuestos de fórmula (XXI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XX) y fórmula (III) (donde Q = Hal) mediante una reacción de acoplamiento cruzado organometálico adecuada tal como una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki como se describe en el Esquema 8. Las condiciones típicas de acoplamiento cruzado de Suzuki comprenden un catalizador de paladio que contiene ligandos de fosfina adecuados, en presencia de una base inorgánica, en dioxano acuoso o metanol, a temperaturas elevadas, ya sea térmicamente o con irradiación con microondas. Las condiciones preferidas comprenden $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ con carbonato de sodio, cesio o potasio en dioxano acuoso o metanol de temperatura ambiente a 120 °C. Los compuestos de fórmula (XX) pueden producirse a partir de compuestos de fórmula (XIX) y (XXII) mediante una reacción de formación de éster borónico. Las condiciones típicas de formación de éster borónico comprenden $Pd(dppf)Cl_2$ y acetato de potasio con bispinacolatodiboro en dioxano a reflujo. Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XIV) y (XVII) usando una reacción de cicloadición 1,3-dipolar adecuada, tal como una reacción de clic catalizada por cobre usando un catalizador, tal como CuI , en un disolvente adecuado, tal como tolueno y $tBuOH$, y una base adecuada, tal como DIPEA y a una temperatura adecuada tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Un experto entenderá bien que también son posibles métodos alternativos de formación de heterociclos.

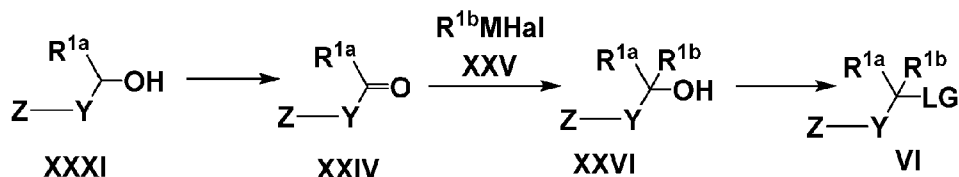
Los compuestos de fórmula (IIB) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (XV) y (XXIII) y en donde Hal es cloro, bromo o yodo como se ilustra en el Esquema 9.

Esquema 9



Los compuestos de fórmula (IIB) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) y (XXIII) mediante una cicloadición 1,3-dipolar adecuada en un disolvente adecuado, tal como tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como Et_3N , a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a 60 °C durante un tiempo apropiado tal como 16 h. Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXI), (XXIV), (XXV) y (XXVI), como se ilustra en el Esquema 10 en donde Hal es cloro, bromo o yodo; M es un metal adecuado.

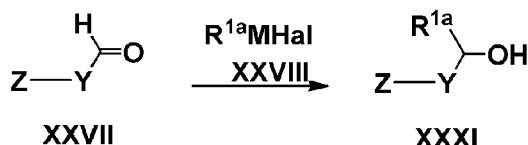
Esquema 10



Los compuestos de fórmula (VI) (en donde LG=Cl) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (XXVI) mediante una cloración adecuada, tal como SOCl₂ ya sea puro o en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Los compuestos de fórmula (XXVI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) y (XXV) mediante una reacción de adición organometálica adecuada usando un metal (M) adecuado, tal como Mg, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse a partir de una oxidación adecuada de compuestos de fórmula (XXXI) usando un reactivo adecuado, tal como MnO₂ en un disolvente adecuado. Un experto también sabe que se pueden usar estrategias de oxidación alternativas que implican combinaciones de oxidantes y disolventes alternativos.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXXI) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (XXVII) como se ilustra en el Esquema 11, en donde Hal es cloro, bromo o yodo; M es un metal adecuado.

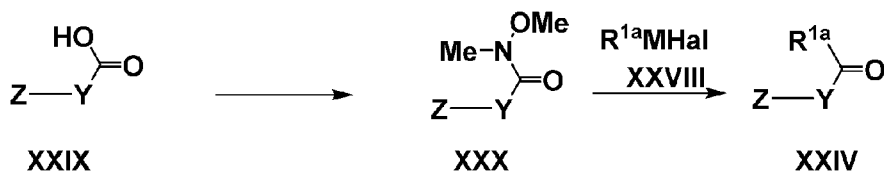
Esquema 11



Los compuestos de fórmula (XXXI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) y un compuesto organometálico adecuado de fórmula (XXVIII) en un disolvente aprótico adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a reflujo. Un experto apreciará que existen métodos alternativos para añadir un grupo alquilo a un aldehído usando diferentes nucleófilos organometálicos.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse a partir de compuestos de las fórmulas (XXVII), (XXIX) y (XXX) como se ilustra en el Esquema 12, en donde Hal es cloro, bromo o yodo; M es un metal adecuado.

Esquema 12



Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXX) y (XXVIII) usando un metal (M) adecuado, tal como Mg, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XXX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIX) y N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado, tal como HATU, y en presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a la temperatura ambiente.

En el caso de los compuestos descritos en todos los esquemas de métodos generales anteriores donde R^{1a} y R^{1b} son grupos diferentes (por ejemplo, donde R^{1a} es alquilo (C₁-C₃) y R^{1b} es H), lo que conduce a la presencia de un centro quiral, un experto entiende bien que los enantiómeros individuales se pueden obtener usando un método de separación adecuado, tal como cromatografía SFC para proporcionar los enantiómeros (+) y (-) de estos compuestos. Un experto entenderá bien que un enantiómero individual de un compuesto descrito en los esquemas de métodos generales anteriores se prepara y se aísla como se describe anteriormente o se aísla usando una técnica de separación alternativa, tal como HPLC, usando una fase estacionaria quiral adecuada eluyendo con una fase móvil adecuada según se determine que es necesario para aislar los enantiómeros requeridos.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos no limitantes ilustran la preparación de compuestos y sales descritos en el presente documento. Cualquier ejemplo que no esté incluido en las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines de referencia. En los Ejemplos y Preparaciones que se exponen a continuación, y en los Esquemas mencionados

anteriormente, se podrá hacer referencia a las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos. También se usan otras abreviaturas comunes en la técnica. Se ha usado la nomenclatura estándar IUPAC.

Pueden usarse las siguientes abreviaturas: AcOH es ácido acético; Ar es argón; ac. es acuoso; Bn es bencilo; Boc es *tert*-butoxi carbonilo; Boc₂O es dicarbonato de di-*tert*-butilo; a es ancho; tBu es *tert*-butilo; tBuOH es *tert*-butanol; n-BuLi es n-butil litio; Bu₄NCl es cloruro de tetrabutilamonio; °C es grados celcius; CDCl₃ es deutero-cloroformo; Cs₂CO₃ es carbonato de cesio; CsF es fluoruro de cesio; CuCN es cianuro de cobre; Cul es yoduro de cobre; δ es desplazamiento químico; d es doblete; DCM es diclorometano o cloruro de metileno; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA es N-etildiisopropilamina o N,N-diisopropiletilamina; DMA es N,N-dimetilacetamida; DMAP es 4-dimetilaminopiridina; DMF es N,N-dimetilformamida; DMF-DMA es N,N-dimetilformamida dimetil acetal; DMSO es dimetilsulfóxido; DPPA es difenil fosforil azida; Dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDA es etilendiamina; Et₂O es éter dietílico; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; Et₃N es trietilamina; Et₃SiH es trietilsilano; g es gramos; HATU es hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio; HCl es ácido clorhídrico; HCO₂H es ácido fórmico; HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento; H₂ es hidrógeno; H₂O es agua; h es hora, h son horas; K₂CO₃ es carbonato potásico; KHSO₄ es hidrogenosulfato de potasio; KOAc es acetato potásico; K₃PO₄ es fosfato de potasio; l es litro; LCMS es cromatografía líquida-espectrometría de masas; LDA es diisopropilamida de litio LiAlH₄ o LAH es hidruro de litio y aluminio; LiCl es cloruro de litio; LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida de litio; LiOH·H₂O es hidróxido de litio monohidrato; Li-Selectride® es litio borohidruro de tri-sec-butilo; m es multiplete; M es molar; MeCN es acetonitrilo; MeMgBr es bromuro de metil magnesio; MeOH es metanol; 2-MeTHF es 2-metil tetrahidrofurano; mg es miligramos; MgSO₄ es sulfato de magnesio; MHz es megahercio; min es minutos; ml es mililitros; mmol es milimol; MnO₂ es dióxido de manganeso; mol es mol; MS m/z es pico del espectro de masas; MTBE es *tert*-butil metil éter; MsCl es cloruro de mesilo; NaCN es cianuro de sodio; NaBH₄ es borohidruro de sodio; Na₂CO₃ es carbonato de sodio; NaH es hidruro de sodio; NaHCO₃ es hidrogenocarbonato de sodio; NaHSO₄ es hidrogenosulfato de sodio; NaHMDS es bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaOH es hidróxido de sodio; NaOAc es acetato de sodio; NaOMe es metóxido de sodio; Na₂SO₄ es sulfato de sodio; Na₂S₂O₃ es tiosulfato de sodio; NBS es N-bromosuccinimida; NCS es N-clorosuccinimida; NH₃ es amoníaco; NH₄Cl es cloruro de amonio; NH₄HCO₃ es hidrogenocarbonato de amonio; NH₂NH₂·H₂O es hidrazina hidrato; NH₂OH·HCl es clorhidrato de hidroxilamina; NH₄OH es hidróxido de amonio; NH₄OAc es acetato de amonio; Nil es yoduro de níquel; NIS es N-yodosuccinimida; nM es nanomolar; NMP es 1-metil-2-pirrolidinona; RMN es resonancia magnética nuclear; Pd/C es paladio sobre carbono; Pd₂(dba)₃ es Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio; Pd(dppf)Cl₂ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); Pd(OH)₂ es hidróxido de paladio; Pd(OAc)₂ es acetato de paladio; PPh₃ es trifenilfosfina; Pd(PPh₃)₄ es *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0); éter de pet. es éter de petróleo; pH es la potencia del hidrógeno; ppm es partes por millón; PtO₂ es óxido de platino (IV); c es cuadruplete; ta es temperatura ambiente; TR es tiempo de retención; s es singlete; SCX es intercambio catiónico fuerte; SEM-Cl es cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SFC es cromatografía de fluidos supercríticos; S-Phos es 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; SOCl₂ es cloruro de tionilo; t es triplete; T3P es anhídrido propilfosfónico; TBAF es fluoruro de *tert*-butil amonio; TBD es 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno; TBME es *tert*-butil dimetil éter; TFA es ácido trifluoroacético; TFP es tri(2-furil)fosfina; THF es tetrahidrofurano; Ti(OiPr)₄ es isopropóxido de titanio (IV); TPTU es tetrafluoroborato de 2-(2-piridon-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; µl es microlitro; µmol es micromol; XPhos es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo; y Zn(CN)₂ es cianuro de cinc.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹⁹F fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón en el campo inferior del tetrametilsilano (para ¹H RMN) y en el campo superior del triclorofluorometano (para ¹⁹F RMN) usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Se han usado las siguientes abreviaturas para disolventes comunes: CDCl₃, deuterocloroformo; DMSO-d₆, deuterodimetilsulfóxido; y MeOH-d₄, deuterometanol. Cuando sea apropiado, pueden registrarse tautómeros en los datos de RMN; y es posible que algunos protones intercambiables no sean visibles.

Los espectros de masas, MS (m/z), se registraron usando ionización por electrospray (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI).

Cuando sea relevante y a menos que se indique lo contrario, los datos m/z proporcionados son para los isótopos ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br e ¹²⁷I.

Cuando se usó TLC preparativa o cromatografía sobre gel de sílice, un experto en la técnica puede elegir cualquier combinación de disolventes apropiados para purificar el compuesto deseado.

Los siguientes son métodos de cromatografía analítica y preparativa usados para el análisis y purificación de los compuestos descritos en el presente documento.

Métodos de SFC preparativa

Método de SFC A1: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm 5 µ; Fase móvil-Condiciones isocráticas: CO₂/MeOH, 80/20 (v/v); Caudal: 80,0 ml/min.

Método de SFC A3: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm 5 µ; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Condiciones isocráticas: 70 % de A/30 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.

- Método de SFC A4: Columna: Lux Cellulose-1, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Condiciones isocráticas: 75 % de A/25 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC A6: Columna: Lux Cellulose-1, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Condiciones isocráticas: 80 % de A/20 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- 5 Método de SFC A7: Columna: Lux Cellulose-3, 500 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 70 % de A/30 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC A9: Columna: Lux Cellulose-3, 500 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 90 % de A/10 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- 10 Método de SFC A10: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 92,5 % de A/7,5 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC B1: Columna: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 80 % de A/20 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC B3: Columna: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 50 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 85 % de A/15 % de B; Caudal: 250,0 ml/min.
- 15 Método de SFC B4: Columna: Chiral Tech OJ-H, 500 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 75 % de A/25 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC C1: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 75 % de A/25 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- 20 Método de SFC C3: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 80 % de A/20 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC C4: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 85 % de A/15 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC C5: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 85 % de A/15 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- 25 Método de SFC D1: Chiral Tech IA 250 mm x 21,5 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: IPA; Condiciones isocráticas: 60 % de A/40 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- Método de SFC D4: Chiral Tech IA 250 mm x 21,5 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH; Condiciones isocráticas: 60 % de A/40 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.
- 30 Método de SFC F1: Chiral Tech OD-H 500 mm x 21,5 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: EtOH + NH₄OH al 0,2 %; Condiciones isocráticas: 80 % de A/20 % de B; Caudal: 80,0 ml/min.

Métodos de SFC analítica

- 35 Método de SFC A2: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.
- 40 Método de SFC A5: Columna: Lux Cellulose-1, 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH/MeCN, 50/50, (v/v); Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.
- 45 Método de SFC A8: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.
- 50 Método de SFC B2: Columna: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.
- 55 Método de SFC C2: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.
- 60 Método de SFC D2: Columna: Chiral Tech IA 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + NH₄OH al 0,2 %; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.
- 65 Método de SFC D3: Columna: Chiral Tech IA 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: IPA; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.

Método de SFC F2: Columna: Chiral Tech OD-H 250 mm x 4,6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: EtOH + NH₄OH al 0,2 %; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (1,00 min, 95 % de A, 5 % de B), (9,00 min, 40 % de A, 60 % de B), (9,50 min, 40 % de A, 60 % de B), (10,00 min, 95 % de A, 5 % de B); Caudal: 3,0 ml/min.

Métodos de HPLC preparativa

Método de HPLC C20A: Columna: CHIRALPAK IC, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C20B: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C21: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C22A: Columna: CHIRALPAK IC, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0,1 (v/v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C22B: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0,1 (v/v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C23A: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C23B: Columna: CHIRALPAK IC, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C. Método de HPLC C24A: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C24B: Columna: CHIRALPAK IC, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C25A: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C25B: Columna: CHIRALPAK IC, 2,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 9 ml/min.

Método de HPLC C26: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/IPA, 70/30 (v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C27: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOAc/DEA, 60/40/0,1 (v/v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C28: Columna: CHIRALPAK IC, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal: 30 ml/min.

Método de HPLC C29: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 80/20 (v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C30: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 75/25 (v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C31: Columna: CHIRALPAK IC 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0,1 (v/v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C32: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH/DEA, 85/15/0,1 (v/v/v); Caudal: 60 ml/min.

Método de HPLC C33: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal: 30 ml/min.

Método de HPLC C34: Columna: CHIRALPAK IC, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH al 100 %; Caudal: 60 ml/min.

ES 2 983 686 T3

- Método de HPLC B4: Columna: CHIRALCEL OJ, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH/DEA, 90/10 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 5 Método de HPLC B5: Columna: CHIRALCEL OJ, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC B6: Columna: CHIRALCEL OJ, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: EtOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método de HPLC D4: Columna: CHIRALPAK AD-H, 25 cm de D.I. x 250 cm de largo; Fase móvil isocrática: EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); Caudal: 20 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC D5: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 15 Método de HPLC D6: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Caudal: 30 ml/min.
- Método de HPLC D7: Columna: CHIRALPAK AD-H, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/IPA, 70/30 (v/v); Caudal: 60 ml/min.
- 20 Método de HPLC E3: Columna: CHIRALPAK IE, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 25 Método de HPLC E4: Columna: CHIRALPAK IE, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal: 55 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC E5: Columna: CHIRALPAK IE, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 80/20 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 30 Método de HPLC E6: Columna: CHIRALPAK IE, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0,1 (v/v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC E8: Columna: CHIRALPAK IE, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C. Método de HPLC F1: Columna: CHIRALPAKAS-H, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 35 Método de HPLC F2: Columna: CHIRALPAKAS-H, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 60/40 (v/v); Caudal de 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC F4: Columna: CHIRALPAKAS-H, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: EtOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 45 Método de HPLC F7: Columna: CHIRALPAKAS-H, 2,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0,2 (v/v/v); Caudal: 14 ml/min; Temperatura: 25 °C.
- Método de HPLC F8: Columna: CHIRALPAKAS-H, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 25 °C.
- 50 Método de HPLC F9: Columna: CHIRALPAKAS-H, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0,1 (v/v/v); Caudal: 60 ml/min; Temperatura: 25 °C.
- Método de HPLC G2: Columna: CHIRALCEL OD-H, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/IPA, 60/40 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 55 Método de HPLC G3: Columna: CHIRALCEL OD-H, 2,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: IPA/TFA, 100/0,2 (v/v); Caudal: 40 ml/min; Temperatura: 40 °C.
- 60 Método de HPLC H1: Columna: CHIRALCEL OZ-H, 5,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal de 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC H3: Columna: CHIRALCEL OZ-H, 2,5 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 80/20 (v/v); Caudal: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 65

Método de HPLC J1: Columna: Xterra RP18 (19 x 250 mm, 10 µ); Fase móvil A: (NH₄)₂CO₃ 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (3 min, 75 % de A, 25 % de B), (18 min, 40 % de A, 60 % de B), (19 min, 5 % de A, 95 % de B), (20 min, 5 % de A, 95 % de B); Caudal: 16 ml/min;

Método de HPLC K1: Columna: YMC Triart C18 (20 x 250 mm, 5 µ); Fase móvil A: (NH₄)₂CO₃ 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (3 min, 75 % de A, 25 % de B), (18 min, 40 % de A, 60 % de B), (19 min, 5 % de A, 95 % de B), (20 min, 5 % de A, 95 % de B); Caudal: 16 ml/min.

Método de HPLC L1: Columna: Reprosil Gold C18 (30 x 100 mm, 5 µ); Fase móvil A: (NH₄)₂CO₃ 10 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (2 min, 60 % de A, 40 % de B), (10 min, 30 % de A, 70 % de B), (11 min, 5 % de A, 95 % de B), (12 min, 5 % de A, 95 % de B); Caudal: 30 ml/min.

Método de HPLC L2: Columna: Reprosil Gold C18 (250 x 20 mm, 5 µ); Fase móvil A: NH₄HCO₃ 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (3 min, 70 % de A, 30 % de B), (18 min, 40 % de A, 60 % de B), (19 min, 5 % de A, 95 % de B); Caudal: 20 ml/min.

Método de HPLC N1: Columna: Hydrosphere C18 (250 x 20 mm, 5 µ); Fase móvil A: NH₄OAc 10 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (3 min, 70 % de A, 30 % de B), (18 min, 40 % de A, 60 % de B), (19 min, 5 % de A, 95 % de B); Caudal: 20 ml/min.

Método de HPLC N2: Columna: Hydrosphere C18 (250 x 20 mm, 5 µ); Fase móvil A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (3 min, 80 % de A, 20 % de B), (18 min, 40 % de A, 60 % de B), (19 min, 5 % de A, 95 % de B); Caudal: 20 ml/min.

Método de HPLC P1: Columna: Gemini C18 (100 x 30 mm, 5 µ); Fase móvil A: NH₄HCO₃ 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 30 ml/min; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90 % de A, 10 % de B), (2 min, 70 % de A, 30 % de B), (10 min, 35 % de A, 65 % de B), (12 min, 5 % de A, 95 % de B).

Método de HPLC Q1: Columna: CHIRALPAK IB, 2,0 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hex/EtOH (50/50) (v/v); Caudal: 14 ml/min; Temperatura: 25 °C.

Métodos de HPLC analítica

Método de HPLC A [ácido]: Columna: Acquity BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µ; Fase móvil: MeCN (TFA al 0,05 %)-Agua (TFA al 0,05 %); Gradiente: MeCN al 5 %-95 % durante 2 min, retención al 95 % de MeCN durante 0,5 min; equilibrar de nuevo al 5 % de MeCN hasta 2,7 min; Caudal: 0,8 ml/min; Temperatura: 45 °C.

Método de HPLC B1: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Inyección: 20,0 µl; Fase móvil: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC B2: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Inyección: 2,0 µl; Fase móvil: MeOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC B3: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Inyección: 1,0 µl; Fase móvil: EtOH; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.

Método de HPLC C1: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.

Método de HPLC C2: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.

Método de HPLC C3: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH, 98/2 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C.

Método de HPLC C4: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura: 25 °C.

Método de HPLC C5: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo, 5 µ; Fase móvil: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.

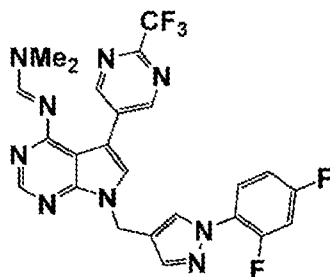
Método de HPLC C6: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C.

- Método de HPLC C7: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0,1 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 5 Método de HPLC C8: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: MeOH; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC C9: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método de HPLC C10: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0,1 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C.
- Método de HPLC C11: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 15 Método de HPLC C12: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC C13: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOAc/DEA, 60/40/0,1 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 20 Método de HPLC C14: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 80/20 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 25 Método de HPLC C15: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0,1 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC C16: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 30 Método de HPLC C16A: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOAc/DEA, 85/15/0,1 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC C17: Columna: CHIRALPAK IC, 0,46 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 35 Método de HPLC D1: Columna: CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 40 Método de HPLC D2: Columna: CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC D3: Columna: CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 60/40 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- 45 Método de HPLC E1: Columna: CHIRALPAK IE, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- Método de HPLC E2: Columna: CHIRALPAK IE, 0,46 cm de D.I. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/IPA, 70/30 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 50 Método de HPLC E7: Columna: CHIRALPAK IE, 0,46 cm de D.I. x 25 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0,1 (v/v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 55 Método de HPLC F3: Columna: CHIRALPAK AS-H, 0,46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método de HPLC F5: Columna: CHIRALPAK AS-H, 0,46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: MeOH; Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 60 Método de HPLC G1: Columna: CHIRALPAK OD-H, 0,46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/IPA, 60/40 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- Método de HPLC H2: Columna: CHIRALCEL OZ-H, 0,46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal: 1,0 ml/min; Longitud de onda: 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- 65

Método de HPLC M1: Columna: RESTEK C18 (30 x 2,1) 3 μ ; Temperatura: 50 °C; Caudal: 1,5 ml/min; Volumen de inyección: 3 μ l; Fase móvil A: HCOOH al 0,05 % en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución en gradiente (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 98 % de A, 2 % de B), (0,75 min, 98 % de A, 2 % de B), (1,0 min, 90 % de A, 10 % de B), (2,0 min, 2 % de A, 98 % de B), (2,25 min, 2 % de A, 98 % de B).

Preparación de Intermedios

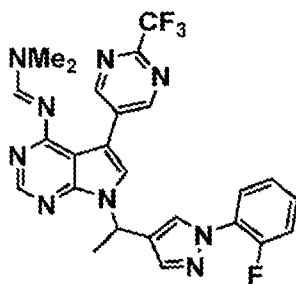
Preparación 1: N'-(7-{[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



Etapa 1: A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (Preparación 102, 0,698 g, 3,324 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió SOCl_2 (0,48 ml, 6,648 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar 4-(clorometil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol en forma de un aceite de color pardo (0,74 g, rendimiento del 93 %). Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

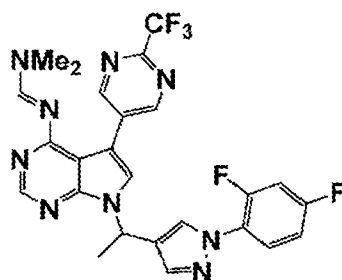
Etapa 2: A una solución de N,N-dimetil-N'-{5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]formimidamida (Preparación 17, 0,87 g, 2,591 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,69 g, 5,182 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. A la mezcla se le añadió gota a gota 4-(clorometil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (Etapa 1, 0,74 g, 3,109 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío, se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó (Na_2SO_4). Los productos orgánicos se evaporaron a sequedad al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0 %-5 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (750 mg, 54 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2,94 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,49 (s, 2H). LCMS m/z = 528,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 2: N'-(7-{[1-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



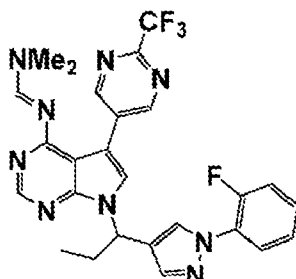
A una solución de 1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etanol (869 mg, 4,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió SOCl_2 (613 μ l) a 0 °C y la solución se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se le añadieron N,N-dimetil-N'-[5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]formimidamida (Preparación 17, 1,4 g, 4,2 mmol), Cs_2CO_3 (5,46 g, 16,8 mmol) y DMF (30 ml), y la reacción se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla enfriada se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, (800 mg, 36 %). LCMS m/z = 524,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 3: N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



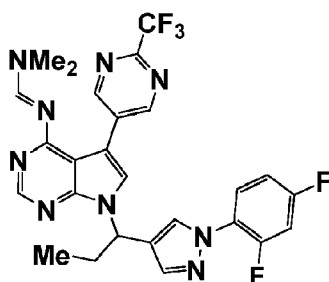
A una solución de 4-(1-cloroetil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (Preparación 146, 1,08 g, 4,45 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron (E)-N-metil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 0,99 g, 52,97 mmol) y Cs_2CO_3 (4,84 g, 14,85 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo (EtOAc). Los extractos combinados se lavaron (salmuera), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (400 mg, 25 %). LCMS m/z = 542,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 4: N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución de 4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (Preparación 100, 0,58 g, 2,42 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 0,54 g, 1,61 mmol) y Cs_2CO_3 (2,62 g, 8,05 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche. La reacción se interrumpió con H_2O , se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para dar el compuesto del título (0,3 g, 35 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,80 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,97 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,52 (s, 2H). LCMS m/z = 538,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 5: N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida

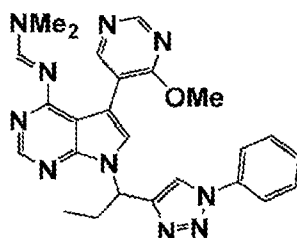


Etapa 1: Se añadió gota a gota SOCl_2 (976 mg, 8,4 mmol) a una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 104, 1,0 g, 4,2 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 3 h y se evaporó a sequedad para proporcionar 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (1,1 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z = 253,2 $[\text{MH}]^+$

Etapa 2: A una mezcla de N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 1,44 g, 4,28 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (6,95 g, 21,4 mmol) y 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (1,1 g, 4,28 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa

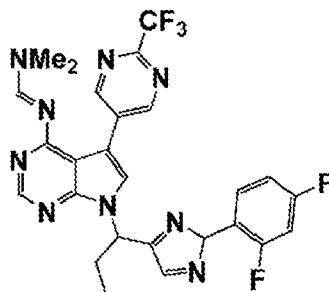
se extrajo con más cantidad de EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano del 0 al 10 % en 20 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (650 mg, 27 % en 2 etapas). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,83 (t, 3H), 2,33 (c, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,96 (c, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,52 (s, 2 H). LCMS m/z = 556,2 $[\text{MH}]^+$

Preparación 6: N'-{5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-N,N-dimetilformimidamida



A una solución agitada de N'-[5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida (Preparación 19, 1 g, 3,36 mmol) y 4-(1-cloropropil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 119, 895 mg, 4,06 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2,74 g, 8,41 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (3:97) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1 g, 61,7 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,85 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,95 (s, 1H). LCMS m/z = 482,8 $[\text{MH}]^+$

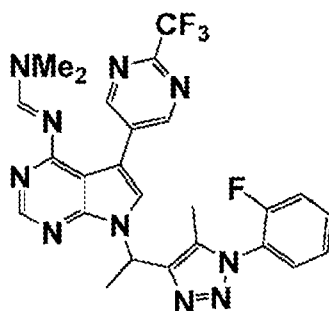
Preparación 7: N'-(7-(1-(2-(2,4-difluorofenil)-2H-imidazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



Etapas: Etapa 1: Se añadió gota a gota SOCl_2 (5 ml) a una solución de 1-(2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 137, 1,4 g, 5,88 mmol) en DCM (50 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h y se evaporó a sequedad al vacío para dar 4-(1-cloropropil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol que se usó directamente en la Etapa 2 (1,4 g, 92 %).

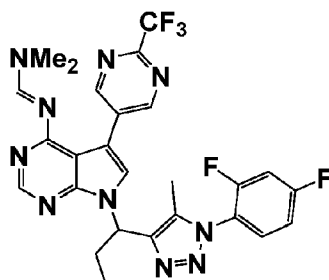
Etapas: Etapa 2: A una solución de N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 1,22 g, 3,64 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 4-(1-cloropropil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol (Etapa 1, 1,4 g, 5,45 mmol) y Cs_2CO_3 (5,93 g, 18,2 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante una noche, se enfrió y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 22 %). LCMS m/z = 556,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 8: N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida



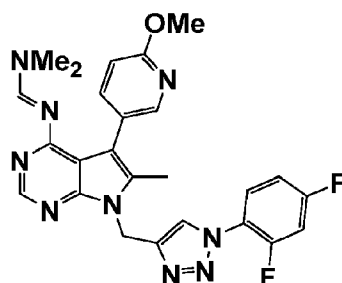
A una solución de N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 839 mg, 2,5 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (3,25 g, 10 mmol) y 4-(1-cloroetil)-1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 114, 600 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h y, a continuación, la mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se trituró con éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (900 mg, 66 %). LCMS *m/z* = 539,1 [MH⁺]

Preparación 9: N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución de 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 111, 2,2 g, 8,83 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 2,96 g, 8,83 mmol) y Cs₂CO₃ (11,5 g, 35,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron (salmuera, 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por combi-flash eluyendo con EtOAc en éter de pet. (20-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,8 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄): 0,87 (t, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,89 (s, 6H), 6,04 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,29 (s, 2H). LCMS *m/z* = 571 [MH⁺]

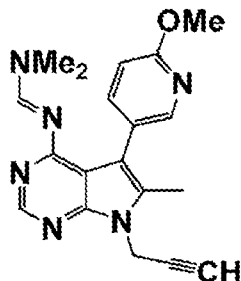
Preparación 10: N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución de N'-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7-(prop-2-inil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 11, 0,23 g, 0,66 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron en una atmósfera de N₂ t-BuOH (5 ml), DIPEA (2 ml), 1-azido-2,4-difluorobenceno (0,26 g, 1,65 mmol) y CuI (76 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 9/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido, (0,22 g, 66,2 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,50 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,33 (m,

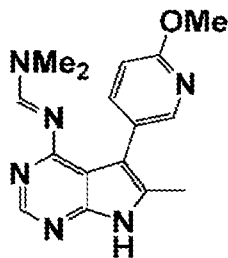
1H), 7,65 (m, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,68 (s, 2H).

Preparación 11: N'-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



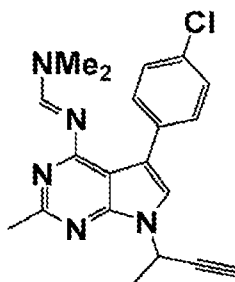
A una solución de N'-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 12, 0,42 g, 1,35 mmol) en DMF (25 ml) se añadió en porciones NaH (60 %, 81 mg, 2,03 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió 3-bromoprop-1-ina (0,24 g, 2,03 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 1 0/1) para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 48,9 %) en forma de un sólido de color gris. LCMS m/z = 349,2 [MH]⁺

Preparación 12: N'-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida

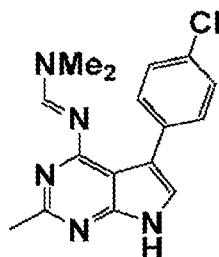


Una solución de 5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 23, 0,45 g, 1,7 mmol) en DMF-DMA (30 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (0,42 g, 79,6 %) en forma de un sólido. LCMS m/z = 311,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC A] = 1,183 min.

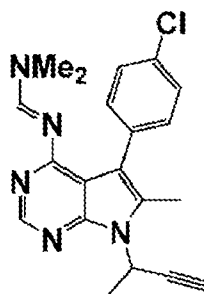
Preparación 13: N'-[7-(But-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida



Se añadió etóxido de sodio (66,4 mg, 0,96 mmol) a una solución enfriada con hielo de N'-[7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida (Preparación 14, 200 mg, 0,637 mmol) en DMF anhidra (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota 3-bromo-1-butina (0,134 ml, 1,27 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. LCMS m/z = 366,1 [MH]⁺

Preparación 14: N'-(5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida

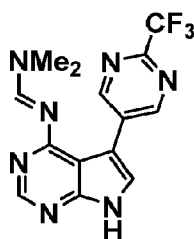
Una solución de 5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 79, 300 mg, 1,16 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,8 ml) se agitó a ta durante una hora y a continuación durante 16 h más a 50 °C. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (350 mg, 96,2 %). LCMS *m/z* = 314,1 [MH]⁺

Preparación 15: N'-(7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida

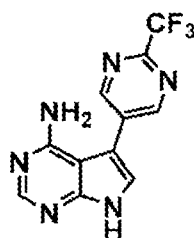
A una solución agitada de N'-(5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 16, 50 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió NaH (9,56 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió 3-bromo-but-1-ina (0,022 ml, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. usando EtOAc al 50 %:Hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (30 mg, 51,5 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,79 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 6,14 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,50 (s a, 1H).

Preparación 16: N'-(5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida

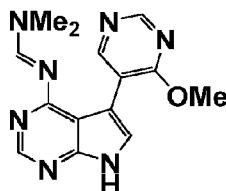
Se añadió N,N-dimetilformamidadimetilacetal (2,0 ml) a una 5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 24, 100,0 mg, 0,4 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (80,0 mg, 66 %). LCMS *m/z* = 314,2 [MH]⁺

Preparación 17: N,N-dimetil-N'-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]formimidamida

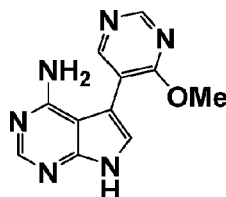
Una solución de 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 18, 24 g, 85,7 mmol) en DMF-DMA (300 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH = 20:1 para proporcionar el compuesto del título (25 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,96 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,52 (s, 2H). LCMS *m/z* = 336,1 [MH]⁺

Preparación 18: 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 25, 38 g, 92,7 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió lentamente TFA (100 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 8 usando amoníaco acuoso. La mezcla resultante se agitó durante 16 h, y se filtra para proporcionar el compuesto del título (24 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 6,53 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 243,4, 245,2 [MH]⁺

Preparación 19: N'-[5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida

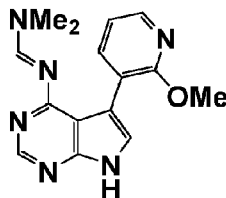
Una solución agitada de 5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 20, 3 g, 12,38 mmol) en DMF-DMA (45 ml) se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío y el producto se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (3 g, 81,5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,77 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 11,98 (s, 1H). LCMS *m/z* = 298,1 [MH]⁺

Preparación 20: 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución agitada de 5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 27, 32 g, 85,90 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió TFA (131,5 ml, 1718,1 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con MeOH y se añadió amoníaco acuoso (150 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 12 h y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua, seguido de MeOH al 10 %:DCM y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (18,2 g, 87,5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

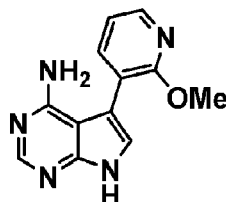
δ : 3,94 (s, 3H), 6,14 (s a, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). LCMS m/z = 243,2 [MH]⁺

Preparación 21: N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



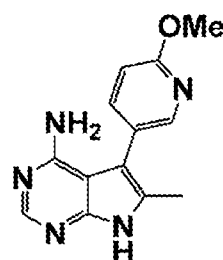
Una solución de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 22, 1 g, 4,145 mmol) en DMF-DMA (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (900 mg, 73 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,74 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). LCMS m/z = 297,4 [MH]⁺

Preparación 22: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



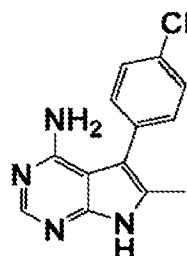
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (11 g, 84,5 %) a partir de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 26, 20 g, 53,77 mmol) siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Preparación 190. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 3,87 (s, 3H), 5,91 (s a, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 11,79 (s, 1H). LCMS m/z = 242,0 [MH]⁺

Preparación 23: 5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una solución de 5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 28, 0,8 g, 2,1 mmol) en TFA al 25 % en DCM (30 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y se añadió un exceso de solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se lavó con TBME para dar el compuesto del título (0,45 g, 83,9 %) en forma de un sólido de color gris. LCMS m/z = 256,2 [MH]⁺

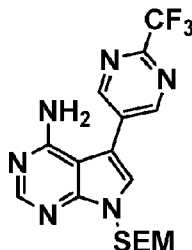
Preparación 24: 5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se añadió TFA (2,4 ml, 30,7 mmol) a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 29, 400 mg, 1,023 mmol) en DCM (10,0 ml) a 0 °C y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con NH₄OH (6 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (200 mg, 75 %). LCMS *m/z* = 259,0 [MH]⁺

Preparación 25: 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución de 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 43 g, 110 mmol), ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-il borónico (36,2 g, 132 mmol) en 1,4-dioxano (220 ml) a ta se le añadió K₂CO₃ (30 g, 217 mmol) en H₂O (40 ml) y PdCl₂(dppf) (8,1 g, 11,1 mmol) en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de pet.: EtOAc (50:50) para proporcionar el compuesto del título (38 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,00 (s, 9H), 0,93 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 5,64 (s, 2H), 6,73 (s a, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,13 (s, 2H). LCMS *m/z* = 411,1 [MH]⁺

Preparación 26: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución agitada de 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 25 g, 64,05 mmol) en EtOH: agua (4:1, 750 ml) se le añadió ácido 2-metoxipiridin-3-il borónico (14,69 g, 96,08 mmol) seguido de Na₂CO₃ (27,15 g, 256,21 mmol) y la mezcla se desgasificó con Ar durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (7,39 g, 6,4 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y la solución se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (40 g, 79 % para el lote compuesto) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -0,08 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,06 (s a, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 8,15 (s, 1H). LCMS *m/z* = 372,4 [MH]⁺

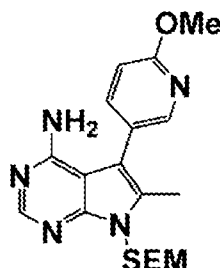
Preparación 27: 5-(4-Metoxipiridin-5-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución agitada de 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 35 g, 89,68 mmol) en EtOH: agua (1,4 l, 4:1) se le añadió 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (25,4 g, 107,61 mmol) seguido de Na₂CO₃ (28,51 g, 269,0 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (10,36 g, 8,97 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona-DCM (30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17,81 g, 53,4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,07 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,34

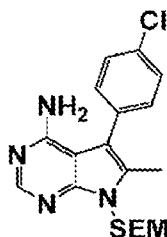
(s a, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). LCMS m/z = 373,0 [MH]⁺

Preparación 28: 5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



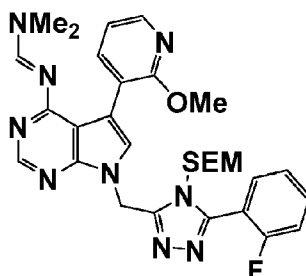
A una solución de 5-yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 34, 1,5 g, 3,7 mmol) en dioxano (60 ml) se le añadieron ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (0,85 g, 5,6 mmol), una solución de NaHCO₃ (15 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,21 g, 0,185 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de pet.: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,8 g, 56,1 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,00 (s, 9H), 0,98 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,45-7,75 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). LCMS m/z = 256,2 [MH]⁺

Preparación 29: 5-(4-clorofenil)-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución desgasificada de 5-yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 34, 800 mg, 1,97 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (433,2 mg, 2,77 mmol) y Na₂CO₃ (838,8 mg, 7,92 mmol) en EtOH-agua (4:1, 20 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió Pd(PPh₃)₄ (71,5 mg, 0,062 mmol) y la reacción se desgasificó con Ar durante 15 min. La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h, se filtró a través de un lecho de Celite® y se lavó con EtOAc (2 x 30 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-25 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (400 mg, 51,98 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,80 (s a, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,13 (s, 1H). LCMS m/z = 389,0 [MH]⁺

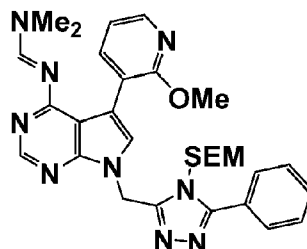
Preparación 30: N'-(7-((5-(2-fluorofenil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución agitada de N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 21, 100 mg, 0,337 mmol) en DMF se le añadió Cs₂CO₃ (220,02 mg, 0,675 mmol) seguido de 3-(clorometil)-5-(2-fluorofenil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 121, 172,6 mg, 0,506 mmol, en forma de una mezcla de isómeros) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pegajoso (160 mg, 78 %, mezcla de

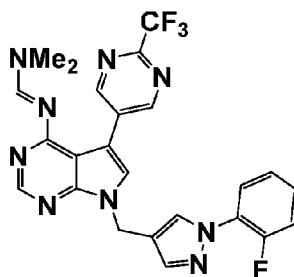
dos isómeros). La mezcla de isómeros se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 602 [MH]⁺

Preparación 31: N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



El compuesto del título se preparó (140 mg, 71 %) en forma de una mezcla de isómeros de manera análoga a la Preparación 30 usando 3-(clorometil)-5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 122, 163,5 mg, 0,506 mmol) y N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 21, 100 mg, 0,337 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -0,09 (s, 6H), 0,79 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,05 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). LCMS m/z = 584,2 [MH]⁺

Preparación 32: N'-(7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N, N-dimetilformimidamida



Una mezcla de 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 57, 160 mg, 0,352 mmol) en DMF-DMA (8 ml) se agitó a 90 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por combi-flash sobre una columna de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0 %-5 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (110 mg, 61 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): -0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,80 (s a, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,13 (s, 1H). LCMS m/z = 510,1 [MH]⁺

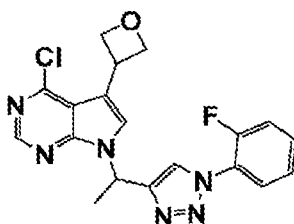
Preparación 33: 5-Yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



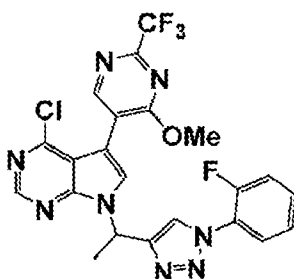
A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 72, 40 g, 97,8 mmol) en dioxano: MeOH (110 ml, 5:1) se le añadió NH₄OH_(ac.) (570 ml) y la suspensión resultante se agitó en un autoclave a 70 °C durante 2 h y a continuación a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con éter dietílico y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (32 g, 83,84 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,09 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H). LCMS m/z = 391,0 [MH]⁺

Preparación 34: 5-Yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadió NH_4OH a una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 73, 1 g, 2,36 mmol) en dioxano (25,0 ml) (75 ml) y se calentó a 120°C durante 16 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío, se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (400 mg, 42,11 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): -0,10 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,58 (s a, 2H), 8,09 (s, 1H). LCMS m/z = 405,2 $[\text{MH}]^+$

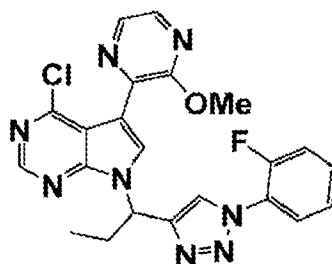
Preparación 35: 4-Cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se suspendieron ácido (4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)borónico (Preparación 61, 340 mg, 0,88 mmol), Nil en polvo (40 mg, 0,12 mmol) y *trans*-2-aminociclohexanol (20 mg, 0,12 mmol) en iPrOH anhidro (1,25 ml) y DMSO (1,75 ml). Se añadió NaHMDS (1 M en THF, 0,97 ml, 0,97 mmol), la suspensión se desgasificó en una atmósfera de N_2 , se añadió yodo-oxetano (70 μl , 0,79 mmol) en iPrOH anhidro (0,5 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 30 min con irradiación con microondas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (50:50 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (77,4 mg, 14)%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,98 (d, 3H), 4,50-4,60 (m, 3H), 5,04 (m, 2H), 6,38 (c, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,70 (s, 2H). LCMS m/z = 399,0 $[\text{MH}]^+$

Preparación 36: 4-Cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

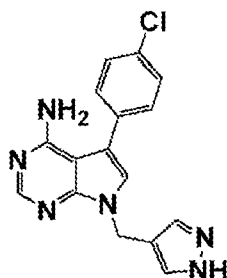
Una suspensión de ácido (4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)borónico (Preparación 61, 35 mg, 0,074 mmol), 5-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina (Preparación 141, 19 mg, 0,074 mmol) y Na_2CO_3 (32 mg, 0,3 mmol) en EtOH (4,5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó con N_2 . Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8 mg) y la reacción se agitó a $\sim 90^\circ\text{C}$ durante 2 h. Los disolventes se eliminaron en una corriente de N_2 , el residuo se repartió entre agua y EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. El producto se usó sin purificación adicional. LCMS m/z = 519,0 $[\text{MH}]^+$

Preparación 37: 4-Cloro-7-([1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



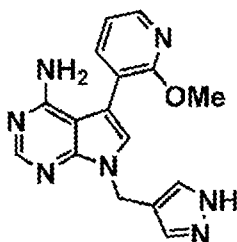
Una suspensión de 4-cloro-7-([1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 63, 827 mg, 1,71 mmol), 2-cloro-3-metoxipirazina (521 mg, 3,61 mmol) y Na₂CO₃ (726 mg, 6,85 mmol) en EtOH (9 ml) y H₂O (1,5 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (198 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C. La reacción enfriada se repartió entre, agua y EtOAc, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:DCM (40:60 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (370 mg, 46,6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H). LCMS *m/z* = 465,1 [MH]⁺

Preparación 38: 5-(4-clorofenil)-7-(1H-pirazol-4-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución de 5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 5,43 g, 22,2 mmol) en DMF (120 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (14,5 g, 44,4 mmol) y clorhidrato de 4-(clorometil)-1H-pirazol (5,1 g, 33,3 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (15:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 15 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,24 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,40-7,76 (m, 7H), 8,19 (s, 1H), 12,81 (s, 1H). LCMS *m/z* = 325,2 [MH]⁺

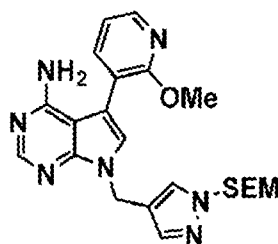
Preparación 39: 5-(2-Metoxipiridin-3-il)-7-((1-(1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución agitada de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((1-(1-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 40, 22 g, 48,78 mmol) en DCM (300 ml) se le añadió TFA (37,35 ml, 487,8 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua fría. Se añadió amoníaco acuoso y la solución se agitó a ta durante 24 h. La mezcla resultante se filtró, el sólido se lavó con agua, a continuación con éter dietílico y se secó al vacío. El sólido se suspendió en DCM/MeOH y se purificó pasando a través de un lecho de alúmina neutra para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 g, 67,7 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,85 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,43-7,77 (m, 3H), 8,16 (s, 2H), 12,76 (s, 1H). LCMS *m/z* = 323 [MH]⁺

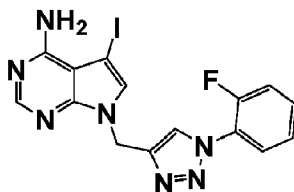
Preparación 40:
d]pirimidin-4-amina

5-(2-Metoxipiridin-3-il)-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolol[2,3-



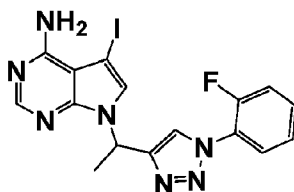
A una solución agitada de 5-yodo-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-
 5 amina (Preparación 74, 35 g, 74,4 mmol) en EtOH: agua (4:1, 875 ml) se le añadió ácido 2-metoxipiridin-3-il borónico
 (17,07 g, 111,61 mmol) seguido de Na₂CO₃ (31,54 g, 297,62 mmol) y la mezcla se desgasificó con Ar durante 15 min.
 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (8,59 g, 7,44 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada
 se diluyó con agua, la solución se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se
 10 concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
 para proporcionar el compuesto del título (22 g, 65,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN
 (400 MHz, DMSO-d₆): -0,12 (s, 9H), 0,78 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,00 (s a, 2H),
 7,06 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (s, 2H). LCMS m/z = 452,0 [MH]⁺

Preparación 41: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina

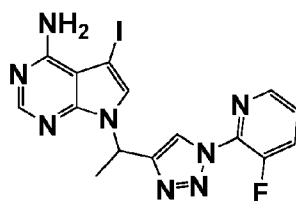


Una mezcla de 5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 85, 60 g, 0,201 mol), CuI
 (21,08 g, 0,11 mol), DIPEA (347,4 ml, 2,01 mol) y 1-azido-2-fluorobenceno (56,92 g, 0,362 mol) en tolueno (1,9 l) y t-
 BuOH (480 ml) se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con hexano (500 ml) y la mezcla se filtró a presión
 20 reducida. El sólido resultante se suspendió en NH₃ metanólico saturado: DCM (1:5, 2 l) y se filtró a través de Celite®
 mediante lavado con NH₃ metanólico saturado: DCM (1:5, 5 x 500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida el
 residuo se trituró con éter dietílico (200 ml), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de
 un sólido de color amarillo claro (40 g, 45,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,50 (s, 2H), 6,64 (s a, 2H), 7,41 (m,
 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H). LCMS m/z = 436,0 [MH]⁺

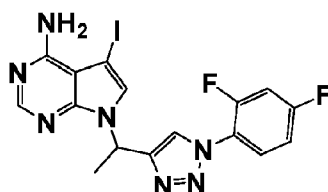
Preparación 42: 7-[[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina



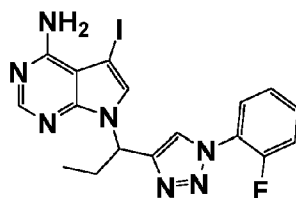
A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 86, 19 g,
 60,88 mmol) en tolueno (37,5 ml) se le añadieron t-BuOH (12,5 ml), CuI (5,80 g, 30,44 mmol) y DIPEA (99,75 ml,
 547,88 mmol) a ta. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió 1-azido-2-fluoro-benceno (14,39 g, 103,49 mmol) y la
 reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se filtró, el sólido resultante se suspendió en THF caliente y la mezcla
 se filtró para proporcionar el material en bruto. Este material se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el
 35 compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (22,2 g, 81,17 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,87 (d,
 3H), 6,21-6,26 (m, 1H), 6,62-6,76 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,17-8,29 (m, 1H), 8,64
 (s, 1H). LCMS m/z = 450,0 [MH]⁺

Preparación 43: 7-{1-[1-(3-Fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

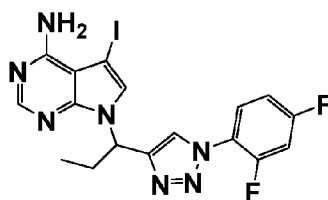
A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 86, 700 mg, 2,24 mmol) en una mezcla de tolueno:tBuOH (3:1) (70 ml) se le añadieron 2-azido-3-fluoropiridina (Preparación 144, 624,16 mg, 4,49 mmol), DIPEA (4,02 ml, 22,44 mmol) y CuI (235 mg, 1,23 mmol) sucesivamente a 0 °C en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (4:96) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (250 mg, 24,75 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,88 (d, 3H), 6,22-6,27 (m, 1H), 6,63 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 450,8 [MH]⁺

Preparación 44: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,7 g, 72 %) a partir de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 86) y 1-azido-2,4-difluorobenceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 43. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,89 (d, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,70-6,90 (s a, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). LCMS *m/z* = 468,0 [MH]⁺

Preparación 45: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadieron DIPEA (15 ml, 82,8 mmol) y CuI (876 mg, 4,6 mmol) a una solución de 5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 87, 3 g, 9,2 mmol) en tolueno:t-BuOH (100 ml, 4:1) a 0 °C, seguido de 1-azido-2-fluorobenceno (2,2 g, 16,06 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se filtró, mediante lavado con éter: hexano (1:4) y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (3 g, 96,15 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,80 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 6,64 (s a, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 4H), 7,85 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H). LCMS *m/z* = 463,9 [MH]⁺

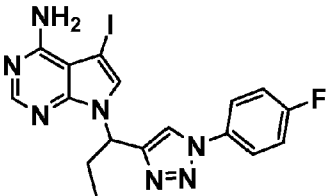
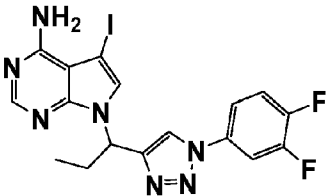
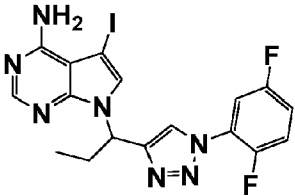
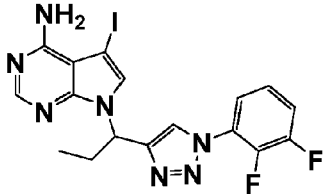
Preparación 46: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de 5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 87, 70 g, 214,85 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron 1-azido-2,4-difluorobenceno (50 g, 322,25 mmol), CuI (24,55 g, 128,9 mmol), DIPEA (177,5 ml, 1,07 mol) y t-BuOH (750 ml) en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 g, 67,8 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,90 (m,

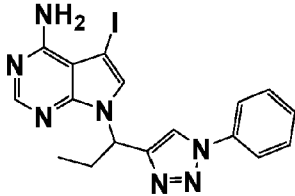
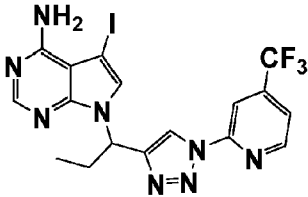
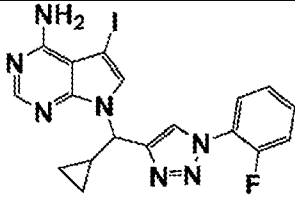
1H), 8,14 (s, 1H), 8,67 (d, 1H). LCMS m/z = 482,0 [MH]⁺

Preparaciones 47 a 53

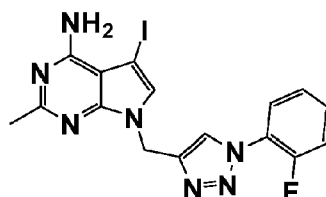
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 87) y la azida comercial apropiada, siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 46.

N.º de Preparación	Estructura/Nombre	Datos analíticos
47	 7-{1-[1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,78 (t, 3H), 2,25-2,33 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 6,64 (s a, 2H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H). LCMS m/z = 463,9 [MH] ⁺
48	 7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,90 (s, 1H). LCMS m/z = 482,0 [MH] ⁺
49	 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 6,66 (s a, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS m/z = 482,1 [MH] ⁺
50	 7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 6,68 (s a, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). LCMS m/z = 482,1 [MH] ⁺

(continuación)

N.º de Preparación	Estructura/Nombre	Datos analíticos
51	 5-yodo-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	LCMS m/z = 446,1 [MH] ⁺
52	 5-yodo-7-(1-[1-[4-(trifluorometil) piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,81 (t, 3H), 2,34 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 6,63 (s a, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H). LCMS m/z = 514,8 [MH] ⁺
53	 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,38 (m, 1H), 0,53-0,60 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,64 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). LCMS m/z = 475,8 [MH] ⁺

Preparación 54: 7-((1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

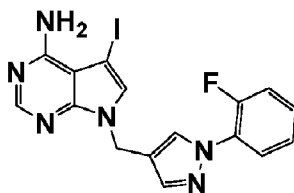


5

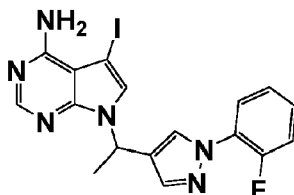
A una solución de 5-yodo-2-metil-7-prop-2-inil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (Preparación 89, 3,8 g, 12,18 mmol) en tolueno: t-BuOH (60 ml, 4:1) se le añadieron DIPEA (16,84 ml, 97,45 mmol), yoduro de cobre (1,16 g, 6,09 mmol) y 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 2,87 g, 20,71 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y agua se añadió seguido de una solución de hidróxido de amonio y la mezcla resultante se agitó durante 30 min y se filtró (el proceso se repitió hasta el filtrado fue incoloro). El sólido se lavó con EtOAc al 5 % en hexano y se secó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 0,5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,35 g, 61,4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,56 (s, 3H), 5,51 (s, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,25-7,44 (m, 3H), 7,93 (t, 1H), 8,08 (d, 1H). LCMS m/z = 450,0 [MH]⁺

10

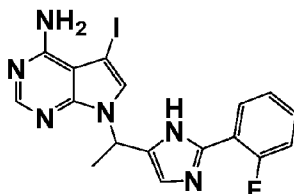
15

Preparación 55: 7-((1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

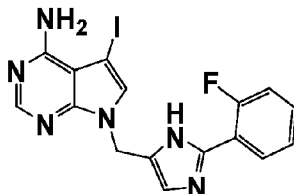
Una mezcla de 4-cloro-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 67, 20 g, 44,2 mmol) y NH_4OH (100 ml) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 100 °C en un autoclave durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, los sólidos se eliminaron por filtración, que se lavaron con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 g, 89 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 5,27 (s, 2H), 6,63 (s a, 2H), 7,31-7,48 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). LCMS m/z = 434,9 $[\text{MH}]^+$

Preparación 56: 7-(1-(1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

En un tubo cerrado herméticamente se agitó una solución de 4-cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 69, 0,5 g, 1,07 mmol) en dioxano (10 ml) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 ml) a 100 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (360 mg, 75 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,81 (d, 3H), 6,04 (c, 1H), 6,50-6,75 (s a, 2H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H). LCMS m/z = 449,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 57: 7-(1-(2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

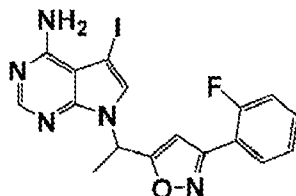
La siguiente reacción se realizó 4 veces en paralelo. A una solución agitada de 4-cloro-7-(1-(2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 70, 2 g, 4,277 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se le añadió NH_3 ac. (75 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la suspensión resultante se calentó a 130 °C durante 16 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar una muestra impura del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,02 g). Los productos de las cuatro reacciones se combinaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,8 g, 62,6 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,74 (d, 3H), 5,98 (c, 1H), 6,59 (s a, 2H), 7,20-7,43 (m, 5H), 7,94 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). LCMS m/z = 449 $[\text{MH}]^+$

Preparación 58: 7-(2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadió NH_4OH (75,0 ml) a una solución agitada de 4-cloro-7-[2-(2-fluorofenil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 68, 8 g, 17,63 mmol) en dioxano (25,0 ml) y la reacción se calentó durante 16 h a 120 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, a continuación salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el

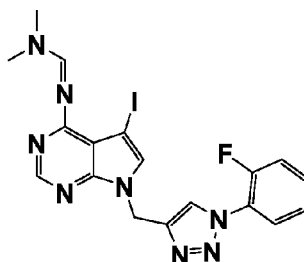
compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 52 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 2,14 (s, 2H), 6,60 (s a, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,14 (s, 1H). LCMS m/z = 435 $[\text{MH}]^+$

5 Preparación 59: 7-(1-(3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



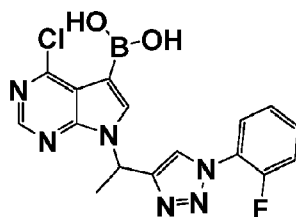
10 A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 85, 15 g, 48,06 mmol) y cloruro de 2-fluoro-N-hidroxibenzoimidoilo (Preparación 130, 12,51 g, 72,09 mmol) en tolueno (600 ml) se le añadió Et_3N (11,32 ml, 81,70 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 %:hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11 g, 51 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,90 (d, 3H), 6,24 (c, 1H), 6,69 (s a, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,13 (s, 1H). LCMS m/z = 450 $[\text{MH}]^+$

15 Preparación 60: N'-(7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



20 Una solución de 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41, 1,0 g, 2,99 mmol) en DMF-DMA (15 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 3,20 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,87 (s, 1H). LCMS m/z = 491 $[\text{MH}]^+$

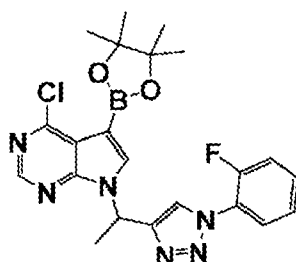
25 Preparación 61: Ácido (4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)borónico



30 Se añadió peryodato de sodio (2,24 g, 10,5 mmol) a 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 62, 2,46 g, 5,25 mmol) en THF (30 ml) y agua (40 ml) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se acidificó a pH 2 usando HCl 1 N, a continuación se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc (0:100 a 5:95) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (741 mg, 36,6 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 1,98 (d, 3H), 4,08 (s a, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). LCMS m/z = 386,9 $[\text{MH}]^+$

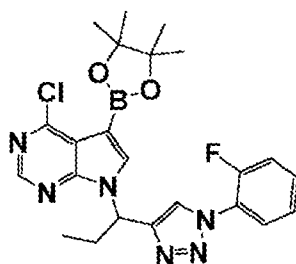
40

Preparación 62: 4-Cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



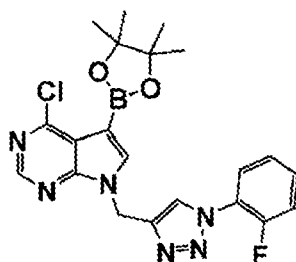
Se añadió una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en THF (9,2 ml, 1 M, 9,2 mmol) a una suspensión de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 65, 3,44 g, 7,3 mmol), Et₃N (1,3 ml, 9,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (400 mg, 0,37 mmol) y XPhos (361 mg, 0,73 mmol) en dioxano (37 ml), y la reacción se agitó a 75 °C durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El aceite de color naranja oscuro en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (2,46 g, 72 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,39 (2xs, 6H), 2,10 (d, 3H), 6,43 (m, 1H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,92-8,01 (m, 3H), 8,76 (s, 1H). LCMS m/z = 469,1 [MH]⁺

Preparación 63: 4-Cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

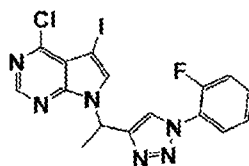


El compuesto del título se obtuvo (827 mg, 69 %) a partir de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 66) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Preparación 62. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H), 1,32 (s, 12H), 2,48 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,82 (d, 1H). LCMS m/z = 483,1 [MH]⁺

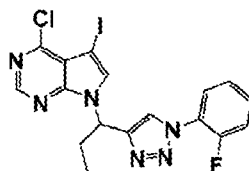
Preparación 64: 4-Cloro-7-[1-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una solución agitada de 4-cloro-7-[1-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 95, 2,5 g, 5,507 mmol) en dioxano desgasificado (50 ml) se añadieron X-Phos (449 mg, 0,551 mmol), Pd₂(dba)₃ (226 mg, 0,275 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (22,03 ml, 22,03 mmol, sol. 1 M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió Et₃N (3,07 ml, 22,026 mmol) y se agitó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,2 g, 88 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,35 (s, 12H), 5,65 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,66 (s, 1H). LCMS m/z = 455,0 [MH]⁺

Preparación 65: 4-Cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

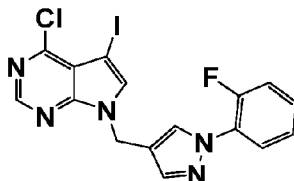
Se suspendieron 7-(but-3-in-2-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 91, 3,0 g, 9,0 mmol) en tolueno (40 ml) y tBuOH (10 ml) en una atmósfera de N₂, se añadieron 1-azido-2-fluorobenceno (1,96 g, 13,6 mmol), Cul (0,95 mg, 5,0 mmol) y base de Hünig (16 ml, 90 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua, la mezcla se filtró a través de Celite® y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido de color pardo claro se trituró con Et₂O para eliminar la azida residual. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:DCM (0:100 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,44 g, 81,7 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,98 (d, 3H), 6,35 (c, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,70 (m, 2H). LCMS *m/z* = 469,1 [MH]⁺

Preparación 66: 4-Cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: Se añadieron 2-fluorofenil azida (2,26 g, 16,5 mmol), yoduro de cobre (1,25 g, 6,5 mmol) y base de Hunig (10 equiv., 118 mmol, 21 ml) a una solución de 1-pentin-3-ol (1 g, 12 mmol) en tolueno (40 ml) y tBuOH (10 ml) en una atmósfera de N₂. La suspensión se agitó durante una noche a ta. La reacción se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y NH₄OH al 15 %. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y los productos orgánicos combinados se agitaron vigorosamente con NH₄OH al 15 % (2 x) hasta que la solución fue esencialmente incolora. Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho Biotage snap de 50 g, eluyendo con gradiente de EtOAc al 50-80-100 %/heptano para proporcionar 1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (2,29 g, 86,3 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,05 (t, 3H), 1,90-2,20 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,10 (s, 1H). LCMS *m/z* = 222,2 [MH]⁺

Etapa 2: Se disolvió 1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (Etapa 1, 1 g, 4,5 mmol) en DCM (24 ml). Se añadió lentamente SOCl₂ (5,0 ml, 67,8 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el aceite de color pardo resultante se destiló azeotrópicamente algunas veces con tolueno para eliminar las últimas trazas de SOCl₂ para proporcionar 4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (1,1 g, 100 %), que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 242,1 [MH]⁺

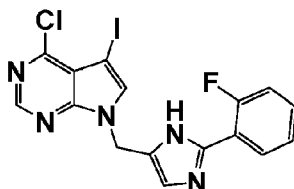
Etapa 3: Se disolvió 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 898 mg, 3,21 mmol) en DMF (20 ml), se añadió Cs₂CO₃ (2,09 g, 6,43 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a ta y a continuación se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota 4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (Etapa 2, 1,54 g, 6,43 mmol) en DMF (7 ml), la reacción se dejó calentar a ta y a continuación se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc: heptano (10:90 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (1,24 g, 44 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,95 (t, 3H), 2,42-2,60 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). LCMS *m/z* = 483,0 [MH]⁺

Preparación 67: 4-Cloro-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 20 g, 71,7 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió K₂CO₃ (49,5 g, 358,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a ta antes de añadir 4-(clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (Preparación 98, 20 g, 95,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 6 h, se filtró y

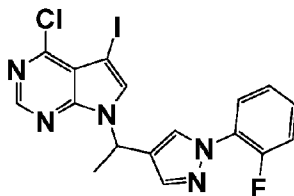
se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto que se lavó con EtOAc y agua para proporcionar el compuesto del título (20 g, 62,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 5,41 (s, 2H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,68 (s, 1H). LCMS m/z = 453,9 $[\text{MH}]^+$

5 Preparación 68: 4-Cloro-7-((2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina



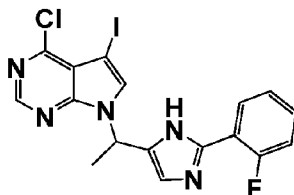
10 Se añadió carbonato de cesio (42,43 g, 130,55 mmol) a una solución agitada de 5-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol (Preparación 108, 11 g, 52,22 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C, seguido de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 14,6 g, 52,22 mmol) en DMF (50 ml) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8 g, 33,77 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 5,48 (s, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,60 (s, 1H). LCMS m/z = 453,8 $[\text{MH}]^+$

15 Preparación 69: 4-Cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina



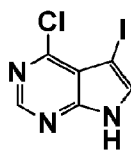
20 A una solución de 4-(1-cloroetil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (documento WO2013/071232, compuesto 32, 2,17 g, 9,7 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 2,46 g, 8,8 mmol) y Cs_2CO_3 (14,3 g, 44,0 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Después de un período de refrigeración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de pet./EtOAc = 1/9) para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 12 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,89 (d, 3H), 6,20 (c, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,72 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). LCMS m/z = 468,0 $[\text{MH}]^+$

30 Preparación 70: 4-Cloro-7-(1-(2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina



35 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 5 g, 17,89 mmol) en THF (150 ml) se le añadió DIAD (3,90 ml, 19,68 mmol) seguido de PPh_3 (5,25 g, 20,038 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 10 min. A esta mezcla se le añadió una solución de 1-(2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 135, 3,68 mg, 17,89 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en EtOAc al 20 %: Hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 48 %). LCMS m/z = 468,8 $[\text{MH}]^+$

45

Preparación 71: 4-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

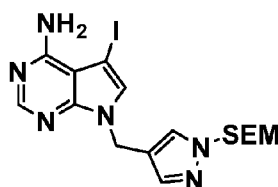
Una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 g, 3255,84 mmol) y NIS (805,74 g, 3581,43 mmol) en DMF (3,3 l) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (20 l) y el sólido resultante se filtró, se lavó con una solución saturada de tiosulfato de sodio (4 x 2,5 l), agua (4 x 2,5 l) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (780 g, 85,8 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H). LCMS *m/z* = 279,6 [MH]⁺

Preparación 72: 4-Cloro-5-yodo-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

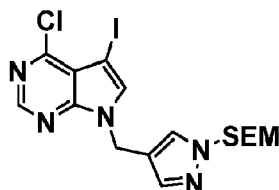
Se añadió en porciones NaH (60 %, 15,74 g, 393,60 mmol) a una solución enfriada con hielo de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 100 g, 357,82 mmol) en THF (2,5 l) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota SEM-Cl (69,81 ml, 393,60 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con solución de salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexano (7:93) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 g, 58,0 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,10 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 5,60 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). LCMS *m/z* = 410,0 [MH]⁺

Preparación 73: 4-Cloro-5-yodo-6-metil-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 72, 43 g, 105,68 mmol) en THF (500 ml) se le añadió LDA (79,26 ml, 158,52 mmol) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 h, se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió Mel (8 ml, 126,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de pet./EtOAc, 10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10 g, 65 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,11 (s, 9H), 0,83 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 5,70 (s, 2H), 8,62 (s, 1H). LCMS *m/z* = 424, 426 [MH]⁺

Preparación 74: 5-Yodo-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

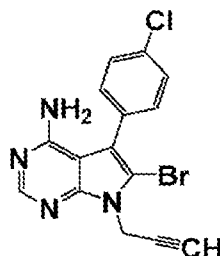
A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 75, 5 g, 10,2 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadió NH₄OH (100 ml) y la reacción se agitó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La reacción enfriada se diluyó con agua enfriada con hielo, el sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua, a continuación con hexano y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 g, 83,3 % para el lote compuesto) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,10 (s, 9H), 0,76 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,58 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Preparación 75: 4-Cloro-5-yodo-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

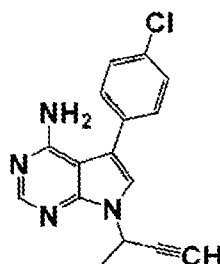
- 5 Se añadió NaH (60 % en aceite, 3,4 g, 85,87 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 20 g, 71,56 mmol) en DMF (400 ml), seguido de 4-(clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (26,49 g, 107,34 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc (250 ml cada vez), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua seguido de una solución de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (15,2 g, 43,3 %) en forma de una goma incolora. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,11 (s, 9H), 0,73 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 5,32 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). LCMS *m/z* = 489,6 [MH]⁺

Preparación 76: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

15

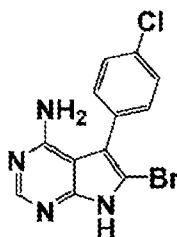


- Se añadió bromuro de propargilo (73,8 mg, 0,5 mmol) a una solución de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 78, 107 mg, 0,331 mmol) en DMF (6 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió
- 20 NaOEt (27 mg, 0,4 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una sol. al 20 % de LiCl, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (0:100 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (67 mg, 55,9 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,98 (s, 1H), 5,04 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,45-7,53 (m, 4H), 8,36
- 25 (s, 1H). LCMS *m/z* = 363,0 [MH]⁺

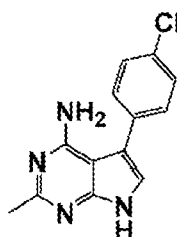
Preparación 77: 7-(But-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

- 30 A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 86, 5 g, 16,02 mmol) en EtOH: agua (125 ml, 9:1) se le añadió ácido 4-clorofenilborónico (3,50 g, 22,43 mmol) seguido de Na₂CO₃ (6,79 g, 64,08 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con Ar(g) durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,11 g, 0,96 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró al vacío.
- 35 El residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano (50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,7 g, 56,84 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,70 (d, 3H), 3,62 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,22 (s a, 2H), 7,48-7,53 (m, 5H), 8,17 (s, 1H). LCMS *m/z* = 297,0 [MH]⁺

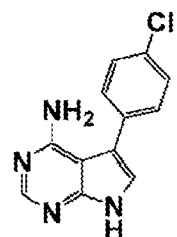
40

Preparación 78: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

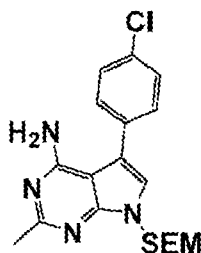
Una mezcla de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 82, 150 mg, 0,331 mmol) y TBAF (343 mg, 1,24 mmol) en THF (3,3 ml) se calentó a 70 °C durante 18 h. Se añadieron HCl 1 M (2 ml) y agua (2 ml) y, a continuación, la mezcla enfriada se basificó mediante la adición de NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 324,9 [MH]⁺

10 Preparación 79: 5-(4-Clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una solución de 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 81, 500 mg, 1,28 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a ta durante 30 min. La solución se diluyó con heptano y se concentró al vacío para eliminar el TFA. El residuo se disolvió en MeCN (12 ml), se añadió NH₄OH acuoso al 35 % (~6 ml) para ajustar el pH a ~10, la mezcla se diluyó con más cantidad de MeCN y agua y el sólido resultante se eliminó por filtración y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 289,0 [MNa]⁺

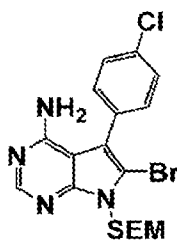
20 Preparación 80: 5-(4-Clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadió TFA (73,52 ml, 960,13 mmol) a una solución agitada enfriada con hielo de 5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 83, 18 g, 48,0 mmol) en DCM (180 ml) y la suspensión resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con MeOH (80 ml) y se trató con EDA (57,75 ml, 480,06 mmol) y la solución se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se filtró, el sólido resultante se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 g, 85,11 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6,06 (s a, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 11,84 (s a, 1H). LCMS *m/z* = 245,0 [MH]⁺

30 Preparación 81: 5-(4-Clorofenil)-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

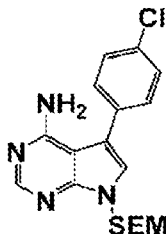
Se suspendió 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 84, 1,1 g, 2,60 mmol) en NH₄OH (3 ml) y dioxano (1 ml) y la reacción se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 60 min. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se suspendió en agua y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se secó para dar un sólido de color pardo. Una mezcla de este sólido, (680 mg, 1,68 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (312 mg, 1,93 mmol) y Na₂CO₃ (713 mg, 6,73 mmol) se suspendió en EtOH (9 ml) y agua (1 ml) y se desgasificó durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (97,1 mg, 0,084 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción enfriada se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-100 %: heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (500 mg, 49,4 %). LCMS *m/z* = 390,1 [MH]⁺

Preparación 82: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



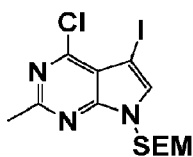
A la solución agitada de 5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 83, 500 mg, 1,334 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NBS (284,8 mg, 1,6 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (500 mg, 82,62 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,08 (s, 9H), 0,85 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,09 (s a, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,18 (s, 1H). LCMS *m/z* = 454,8 [MH]⁺

Preparación 83: 5-(4-Clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución agitada de 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 25 g, 64,05 mmol) en EtOH:agua (620 ml, 9:1) se le añadió ácido 4-clorofenilborónico (14,02 g, 89,68 mmol) seguido de Na₂CO₃ (27,15 g, 256,21 mmol) y la mezcla se desgasificó con Ar durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,44 g, 3,84 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano (40:60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18 g, 74,94 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,08 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,21 (s a, 2H), 7,46-7,53 (m, 5H), 8,18 (s, 1H). LCMS *m/z* = 451,0 [MH]⁺

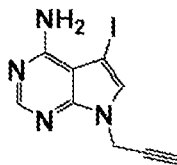
Preparación 84: 4-Cloro-5-yodo-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,7 g, 5,79 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió lentamente una dispersión al 60 % de NaH (0,290 g, 7,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min en una atmósfera de Ar. Se añadió en porciones SEM-Cl (1,28 ml, 7,24 mmol) durante 5 min y la reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió bicarbonato de sodio ac. sat. (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,1 g,

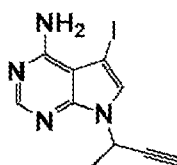
44,9 %), que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): -0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,78 (s, 1H). LCMS m/z = 423,9 $[\text{MH}]^+$

Preparación 85: 5-Yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



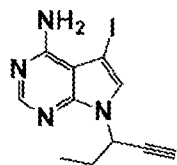
Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 90, 8 g, 0,025 mol) y una solución acuosa de NH_4OH (30 %, 100 ml) en 1,4-dioxano (45 ml) se calentó a 90 °C durante 4 h seguida de 16 h más a ta. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (15 ml) para proporcionar el compuesto del título (6,8 g, 90 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 3,57 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). LCMS m/z = 299,0 $[\text{MH}]^+$

Preparación 86: 7-(But-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



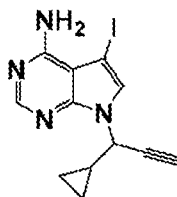
A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 91, 28 g, 84,45 mmol) en dioxano (120 ml) se le añadió NH_4OH (400 ml) y la reacción se agitó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla enfriada se filtró, el sólido se lavó con agua seguido de EtOAc al 50 %-Hexano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (20 g, 75,87 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 1,63 (d, 3H), 3,51 (d, 1H), 5,61 (m, 1H), 6,67 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H). LCMS m/z = 312,8 $[\text{MH}]^+$

Preparación 87: 5-Yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

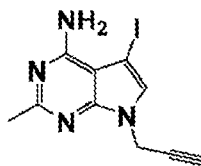


A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 92, 350,0 g, 1,012 mol) en dioxano (1,75 l) se le añadió $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,0 l) y la reacción se agitó a 80 °C en un autoclave (10 l) durante 10 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se disolvió en EtOAc (7,0 l). La solución se lavó con salmuera (2 x 5,0 l), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El sólido en bruto se trituró (éter de pet.:EtOAc = 3,0 l:300,0 ml) durante 24 h, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (200,0 g, 60,61 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,97 (t, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,50 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,76 (s a, 2H), 7,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

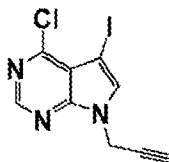
Preparación 88: 5-Yodo-7-(1-ciclopropilprop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



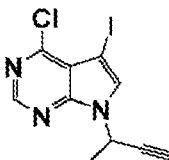
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,8 g, 65 %) a partir de 4-cloro-7-(1-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 93), siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 85. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 0,38 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,61-0,66 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H). LCMS m/z = 338,8 $[\text{MH}]^+$

Preparación 89: 5-Yodo-2-metil-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

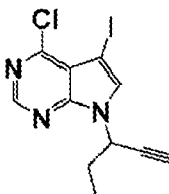
- 5 A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-prop-2-inil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 94, 10 g, 30,21 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió una solución de hidróxido de amonio (75 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la reacción se agitó a 110 °C durante 10 h. El volumen de reacción se redujo a la mitad de su volumen original y se enfrió. Un sólido precipitó y se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,8 g, 50,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2,39 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 6,57 (s a, 2H), 7,39 (s, 1H). LCMS *m/z* = 312,9 [MH]⁺

Preparación 90: 4-Cloro-5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

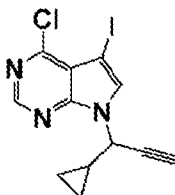
- 15 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (155 g, 0,554 mol) en DMF (750 ml) se le añadió una solución de NaOEt (21 % en EtOH, 215,7 g, 0,665 mol) a ta y la mezcla se agitó durante 10 min, y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota bromuro de propargilo (solución al 80 % en tolueno, 123,7 g, 0,831 mol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua fría (1 l), la suspensión resultante se filtró, se lavó con agua seguido de hexano (2 x 200 ml) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (162 g, 92,5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,49 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). LCMS *m/z* = 318,0 [MH]⁺

Preparación 91: 7-(But-3-in-2-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

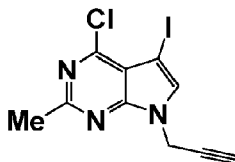
- 25 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 g, 286,26 mmol) en DMF (1 l) se le añadió K₂CO₃ (79,12 g, 572,51 mmol) seguido de metanosulfonato de but-3-in-2-ilo (63,62 g, 429,38 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. El sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo (49 g, 51,63 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,70 (d, 3H), 2,54 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). LCMS *m/z* = 331,6 [MH]⁺

Preparación 92: 4-Cloro-5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

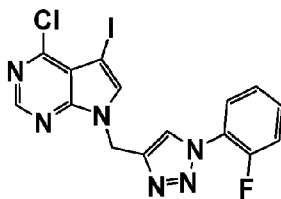
- 35 Se añadieron K₂CO₃ (296,72 g, 2146,92 mmol) y metanosulfonato de pent-1-in-3-ilo (Preparación 138, 313,4 g, 1932,22 mmol) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 300 g, 1073,46 mmol) en DMF (2500 ml) enfriada a 5 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h. A la mezcla enfriada se le añadió agua (4 l) y se agitó a ta durante 2 h. El material sólido resultante se eliminó por filtración, se lavó con agua (3 l), EtOAc al 10 %:hexano, éter dietílico (500 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (190 g, 57,2 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,97 (t, 3H), 1,96-2,09 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H). LCMS *m/z* = 345,9 [MH]⁺

Preparación 93: 4-Cloro-7-(1-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (9,0 g, 34,61 mmol) en DMF (75 ml) a 0-5 °C se le añadió Cs_2CO_3 (33,75 g, 103,8 mmol) seguido de (1-cloroprop-2-in-1-il)ciclopropano (9,91 g, 86,53 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,5 g, 38 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 0,38 (m, 1H), 0,53 (m, 1H), 0,65-0,76 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). LCMS m/z = 357,8 $[\text{MH}]^+$

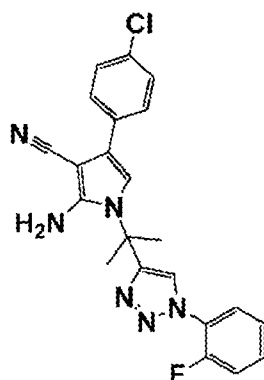
Preparación 94: 4-Cloro-5-yodo-2-metil-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 g, 34,13 mmol) en DMF (55 ml) se le añadió una solución de etóxido de sodio (19,177 ml, 51,195 mmol, 2,67 M en etanol) seguido de bromuro de propargilo (4,56 ml, 51,19 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 2 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4 g, 35,34 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 2,73 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,50 (s, 1H). LCMS m/z = 332 $[\text{MH}]^+$

Preparación 95: 4-Cloro-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

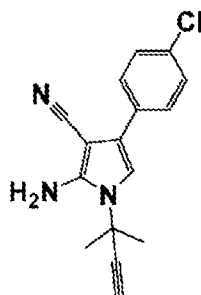
A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 90, 48 g, 151,17 mmol) en tolueno: t-BuOH (1000 ml, 4:1) se le añadieron CuI (15,83 g, 83,14 mmol) y DIPEA (263,3 ml, 1511,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a ta. Se añadió 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 31,09 g, 226,76 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y amoníaco acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se trituró con EtOAc al 20 %-Hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (38 g, 55,3 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 5,68 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). LCMS m/z = 455 $[\text{MH}]^+$

Preparación 96: 2-Amino-4-(4-clorofenil)-1-[2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo



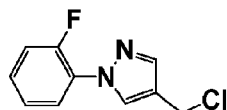
Se añadieron 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 38 mg, 0,26 mmol), CuI (19 mg, 0,10 mmol) y base de Hünig (0,31 ml, 1,8 mmol) a 2-amino-4-(4-clorofenil)-1-[2-metilbut-3-in-2-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (Preparación 97, 50 mg, 0,18 mmol) en tolueno (2,5 ml) y tBuOH (0,6 ml) en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (78,4 mg, 71,7 %). LCMS *m/z* = 421,4 [MH]⁺

Preparación 97: 2-Amino-4-(4-clorofenil)-1-[2-metilbut-3-in-2-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo



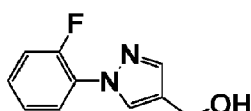
Se añadió malononitrilo (187 mg, 2,8 mmol) a 4-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (587 mg, 2,1 mmol) en MeOH (10 ml) y la solución se desgasificó en una atmósfera de N₂ mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. Se añadió gota a gota KOH (336 mg, 5,93 mmol) en agua (1,5 ml) y, a continuación, la reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro (288 mg, 48,4 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,85 (s, 6H), 2,68 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). LCMS *m/z* = 284,3 [MH]⁺

Preparación 98: 4-(Clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol



A una solución de (1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (Preparación 99, 20 g, 130,2 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota SOCl₂ (45,3 ml, 625 mmol) a 0 °C. Después de que se completase la adición, la reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto del título (20 g, 99 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4,62 (s, 2H), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,05 (d, 1H).

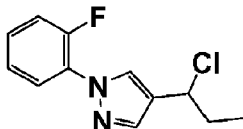
Preparación 99: (1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol



A una mezcla de 1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (20,0 g, 131,6 mmol) y MeOH (200 ml) se le añadió en

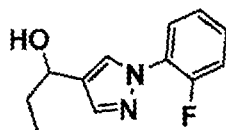
varias porciones NaBH_4 (12 g, 315,6 mmol) a 0 °C. Después de que se completase la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (20 g, 99 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 2,02 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (d, 1H). LCMS m/z = 193,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 100: 4-(1-(2-Cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol



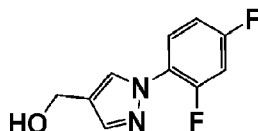
Se añadió lentamente SOCl_2 (2 ml) a una solución de 1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 101, 0,5 g, 2,42 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a ta durante 3 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,58 g, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,09 (t, 3H), 2,15 (m, 2H), 4,95 (t, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H). LCMS m/z = 235,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 101: 1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propan-1-ol



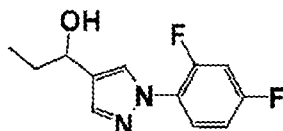
A una solución de 1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (3 g, 15,8 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota EtMgBr (31,6 ml, 31,6 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (95:5) para proporcionar el compuesto del título (3 g, 86 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,00 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,95 (s, 1H). LCMS m/z = 221,2 $[\text{MH}]^+$

Preparación 102: 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol

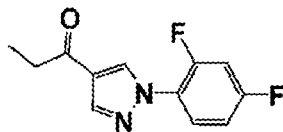


A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,7 g, 3,365 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió gota a gota NaBH_4 (0,32 g, 8,43 mmol) a 0 °C. El enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (0,70 g, 99 %) en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 4,45 (d, 2H), 5,02 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,04 (s, 1H). LCMS m/z = 211,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 103: 1-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol

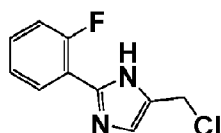


A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (1,5 g, 6,35 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió NaBH_4 (360 mg, 9,52 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 N (2 ml), el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM del 0 al 15 % en 20 min para dar el compuesto del título (1,0 g, 66 %) en forma de un aceite de color rojo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0,88 (t, 3H), 1,67 (c, 2H), 4,50 (c, 1H), 5,04 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,99 (s, 1H). LCMS m/z = 239,2 $[\text{MH}]^+$

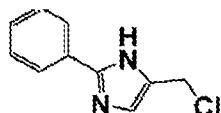
Preparación 104: 1-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona

Etapa 1: Una mezcla desgasificada de (E)-2-(etoximetileno)-3-oxopentanitrilo (Australian. J. Chem. 44(9) 1263-73; 1991; 6 g, 39,17 mmol), Et₃N (11,89 g, 117,5 mmol) y clorhidrato de (2,4-difluorofenil)hidrazina (10,61 g, 58,75 mmol) en EtOH (200 ml) se calentó a reflujo durante 2 h en una atmósfera de N₂. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de pet.: EtOAc (10:1 a 1:1) para proporcionar la 1-(5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo (5 g, 50,8 %). LCMS *m/z* = 252,1 [MH]⁺

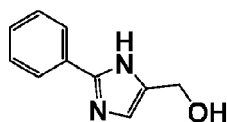
Etapa 2: A una mezcla de 1-(5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (5 g, 19,9 mmol) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota nitrito de *tert*-butilo (4,1 g, 39,8 mmol) a ta y la reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de pet.: EtOAc (10:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2 g, 42,54 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) 1,19 (t, 3H), 2,92 (c, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). LCMS *m/z* = 237,1 [MH]⁺

Preparación 105: 5-(Clorometil)-2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol

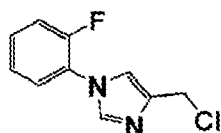
Se calentó (2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metanol (Preparación 110, 100 mg, 0,52 mmol) con SOCl₂ (0,075 ml, 1,041 mmol) a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se disolvió en CHCl₃ y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (80 mg, 73 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 4,90 (s, 2H), 7,42-7,57 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,02 (m, 1H). LCMS *m/z* = 175 [M-Cl]⁺

Preparación 106: 5-(Clorometil)-2-fenil-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (312 mg, 93 %), de manera análoga a la Preparación 105 a partir de (2-fenil-1H-imidazol-5-il)metanol (Preparación 107). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 4,93 (s, 2H), 7,64-7,66 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H).

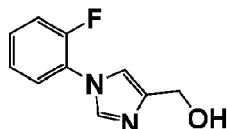
Preparación 107: (2-Fenil-1H-imidazol-5-il)metanol

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (3,6 g, 43 %) de manera análoga a la Preparación 110 a partir de clorhidrato de benzamidina. El compuesto se usó sin purificación en la Preparación 106. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 4,43 (s, 2H), 4,87-5,06 (m, 1H), 6,91-7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 12,31-12,44 (m, 1H). LCMS *m/z* = 175,0 [MH]⁺

Preparación 108: 4-(Clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol

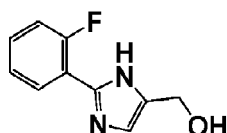
A una solución agitada de 1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (Preparación 109, 80 mg, 0,416 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió SOCl_2 (0,06 ml, 0,833 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 91,24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 4,83 (s, 2H), 7,40-7,78 (m, 5H), 7,93 (s, 1H).

Preparación 109: (1-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol



Se añadió gota a gota complejo de borano-THF (solución 1 M) a una solución agitada de ácido 1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 1,46 mmol) en THF (2 ml) a ta y se calentó a reflujo durante 2 h seguido de agitación a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MeOH (1,5 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 1,5 ml de una solución 2 N de HCl y se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 2 ml de una solución 2 N de NaOH. El sólido se eliminó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (250 mg, 89 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 4,21 (d, 2H), 4,99 (t, 1H), 7,32-7,52 (m, 4H), 7,63 (t, 1H), 7,96 (s, 1H). LCMS m/z = 193 $[\text{MH}]^+$

Preparación 110: (2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metanol



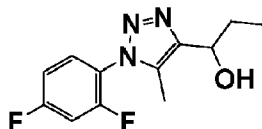
Una suspensión de clorhidrato de 2-fluoro-benzamidina (3 g, 17,18 mmol), 1,3-dihidroxi-propan-2-ona (3,17 g, 35,22 mmol) y NH_4Cl (4,2 g) en NH_4Cl (30 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,2 g, 66,6 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C) 4,50 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,99 (m, 1H). LCMS m/z = 175 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

Preparación 111: 4-(1-Cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol



A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 112, 2,8 g, 11,1 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió SOCl_2 (2,64 g, 22,2 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,4 g, 80 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,11 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 5,07 (t, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,53 (m, 1H). LCMS m/z = 272,1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 112: 1-(1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol

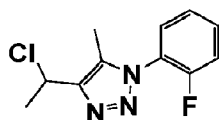


A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona (Preparación 113, 1,24 g, 4,94 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió NaBH_4 (374 mg, 9,88 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se inactivó con HCl 1 N y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por combi-flash eluyendo con EtOAc en éter de pet. (10-70 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 88 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) 1,01 (t, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 4,81 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,65 (m, 1H). LCMS m/z = 254,1 $[\text{MH}]^+$

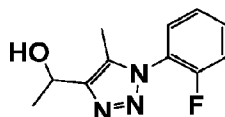
Preparación 113: 1-(1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona

5 Etapa 1: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (7 g, 29,3 mmol) en DCM (150 ml) se le añadieron simultáneamente HATU (22,3 g, 58,6 mmol) y DIPEA (11,34 g, 87,9 mmol) a 0-5 °C en una atmósfera de N₂ y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (3,7 g, 38 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de pet. (20-70 %) para proporcionar 1-(2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (7,6 g) en forma de un sólido de color claro.

15 Etapa 2: A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Etapa 1, 2 g, 7,09 mmol) en THF (25 ml) se le añadió EtMgBr (1,42 ml, 14,2 mmol, 1 M) a 0 °C en una atmósfera de N₂ y se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de pet. (10-70 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,24 g, 69 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,19 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,16 (c, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,42 (m, 1H). LCMS *m/z* = 252,2 [MH]⁺

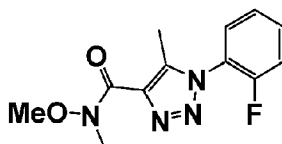
Preparación 114: 4-(1-Cloroetil)-1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol

25 A una solución de 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol (Preparación 115, 650 mg, 2,94 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió SOCl₂ (699 mg, 5,88 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 85 %). LCMS *m/z* = 240,1 [MH]⁺

Preparación 115: 1-(1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ol

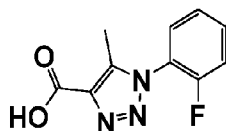
35 Etapa 1: A una solución de 1-(2-fluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Preparación 116, 900 mg, 3,4 mmol) en THF (30 ml) se le añadió CH₃MgBr (2,3 ml, 6,8 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (700 mg, 94 %) que se usó en la Etapa 2 sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 220,1 [MH]⁺

40 Etapa 2: A una solución de 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (700 mg, 3,2 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (182 mg, 4,8 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por combi-flash eluyendo con EtOAc al 10-50 % en éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (650 mg, 91 %). LCMS *m/z* = 222,1 [MH]⁺

Preparación 116: 1-(2-Fluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

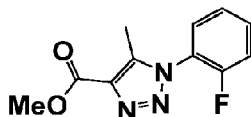
A una solución de ácido 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Preparación 117, 5 g, 22,6 mmol) en DCM (80 ml) se le añadieron simultáneamente HATU (12,88 g, 33,9 mmol) y DIPEA (12 ml, 67,8 mmol) a 0-5 °C en una atmósfera de N₂ y se agitó durante 20 min. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (3,3 g, 33,9 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de pet. (20-60 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,8 g, 80 %). LCMS *m/z* = 265,1 [MH]⁺

10 Preparación 117: Ácido 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



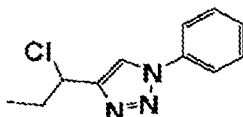
Se añadió LiOH (1,68 g, 70,2 mmol) a una solución de 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (Preparación 118, 5,5 g, 23,4 mmol) en MeOH/H₂O (30 ml/10 ml) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trató con HCl 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 g, 96 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2,41 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 13,25 (s a, 1H). LCMS *m/z* = 222,1 [MH]⁺

20 Preparación 118: 1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo



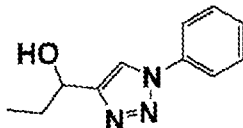
Se añadieron 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 7,13 g, 52 mmol) y 3-oxobutanoato de metilo (6 g, 52 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ molido (14,35 g, 104 mmol) en DMSO (100 ml) y la reacción se agitó a ta durante 14 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y el sólido se recogió, se lavó con agua (50 ml) y éter dietílico (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,5 g, 44,7 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2,42 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H). LCMS *m/z* = 236,1 [MH]⁺

30 Preparación 119: 4-(1-Cloropropil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol

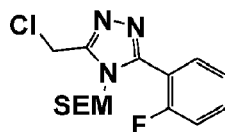


Se añadió SOCl₂ (0,23 ml, 3,171 mmol) a una solución de 1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 120, 200 mg, 1,057 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 85,4 %) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,03 (t, 3H), 2,15-2,30 (m, 2H), 5,31 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,91 (d, 2H).

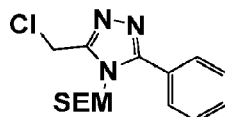
40 Preparación 120: 1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol



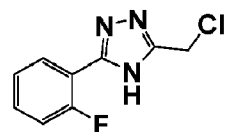
A una solución agitada de 1-pentin-3-ol (1 g, 11,89 mmol) en tolueno: t-BuOH (4:1, 28 ml) se le añadieron CuI (1,24 g, 6,538 mmol) y DIPEA (20,7 ml, 118,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente seguido de fenilazida (Preparación 143, 2,61 g, 21,40 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄OH ac. y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,3 g, 53,7 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,91 (t, 3H), 1,73-1,89 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,63 (s, 1H). LCMS *m/z* = 204,4 [MH]⁺

Preparación 121: 3-(Clorometil)-5-(2-fluorofenil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol

- 5 A una solución agitada de 3-(clorometil)-5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 123, 400 mg, 1,896 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió gota a gota SEM-Cl (1,009 ml, 5,687 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 min, se añadió gota a gota Et₃N (1,056 ml, 7,583 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 8 h. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo y se basificó con una solución ac. de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 10-15 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido oleoso de color incoloro (180 mg, 27,77 %, mezcla de dos isómeros). LCMS *m/z* = 342 [MH]⁺

Preparación 122: 3-(Clorometil)-5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol

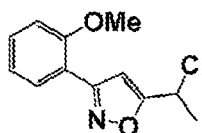
- 15 El compuesto del título se preparó en un método análogo a la Preparación 121 usando 3-(clorometil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol (300 mg, 1,554 mmol) para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 31,78 %, mezcla de dos isómeros). LCMS *m/z* = 324 [MH]⁺

Preparación 123: Clorhidrato de 3-(clorometil)-5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol

- 25 Etapa 1: Una solución de (Z)-2-amino-2-(2-(2-fluorobenzoyl)hidrazono) acetato de etilo (Preparación 143, 6,2 g, 24,484 mmol) en n-butanol (50 ml) se agitó a 180 °C durante 24 h. La reacción se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10-20 % en Hexano) para proporcionar mezcla de 5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo y 5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de butilo en forma de un sólido de color blanquecino (2,5 g, 43 %) que se usó en la Etapa 2. LCMS *m/z* = 236,0, 264,0 [MH]⁺

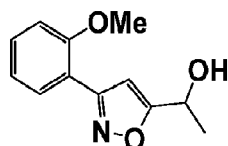
- 30 Etapa 2: A una suspensión agitada de LAH (1,297 g, 34,185 mmol) en THF seco (140 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto de la Etapa 1 (6 g, 22,79 mmol) en THF seco (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante tratamiento Fischer (1,3 ml de H₂O + 1,3 ml de NaOH al 15 % + 2,6 ml de H₂O), y los sólidos se filtraron a través de un lecho de Celite®. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3-5 % en DCM para proporcionar (5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol en forma de un sólido de color amarillo claro (1,07 g, 24 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) 4,64 (s, 2H), 5,20 (s a, 1H), 7,29 (s a, 2H), 7,45 (s a, 1H), 7,97 (t, 1H), 13,70 (s a, 1H). LCMS *m/z* = 194 [MH]⁺

- 40 Etapa 3: Se disolvió (5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (Etapa 2, 350 mg, 1,81 mmol) en SOCl₂ (48 mmol, 3 ml) y se calentó a ~80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente varias veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (450 mg, 100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 4,82 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,99 (m, 1H). LCMS *m/z* = 212,2 [MH]⁺

Preparación 124: 5-(1-Cloroetil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol

Se añadió SOCl_2 (0,11 ml, 1,60 mmol) a una solución agitada de 1-(3-(2-metoxifenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 125, 100 mg, 0,46 mmol) en DCM (3 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío en una atmósfera de N_2 para proporcionar el compuesto del título (107 mg) que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4) 1,87 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,96-7,75 (m, 5H). LCMS m/z = 237,6 $[\text{MH}]^+$

Preparación 125: 1-(3-(2-Metoxifenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol

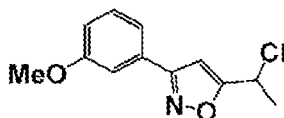


Etapa 1: Se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (612 mg, 8,814 mmol) a una solución agitada de 2-metoxibenzaldehído (1 g, 7,35 mmol) y KOH (989 mg, 17,63 mmol) en agua (5 ml) y la reacción se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 2 N a 0°C y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml x 2) y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar 2-metoxibenzaldehído oxima en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g) que se usó en la Parte 2 sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 2,50 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

Etapa 2: A una solución agitada de 2-metoxibenzaldehído oxima (Etapa 1, 500 mg, 3,311 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NCS (530 mg, 3,974 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE (2 x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar cloruro de (Z)-N-hidroxi-2-metoxibenzoimidoilo (400 mg, 65,08 %) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó sin purificación adicional.

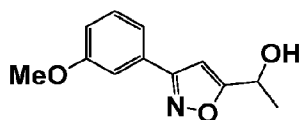
Etapa 3: Se añadió Et_3N (0,51 ml, 3,696 mmol) a una solución agitada de cloruro de (Z)-N-hidroxi-2-metoxibenzoimidoilo (300 mg, 21,17 mmol) en tolueno (7 ml) y alcohol metilpropargílico (167 mg, 2,39 mmol) en tolueno (3 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. La reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por combi flash usando EtOAc al 10-20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo claro (325 mg, 68,19 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 1,44 (d, 3H), 3,87 (d, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 7,01-7,25 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H).

Preparación 126: 5-(1-Cloroetil)-3-(3-metoxifenil)isoxazol

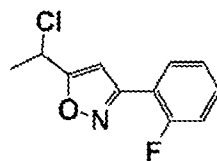


El compuesto del título se preparó de manera análoga a la Preparación 124, a partir de 1-(3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 127). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 1,88 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,57 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H).

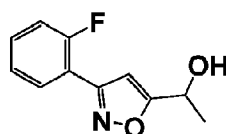
Preparación 127: 1-(3-(3-Metoxifenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol



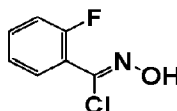
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 44 % (210 mg), de manera análoga a la Preparación 124 partiendo con 3-metoxibenzaldehído. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 1,45 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,88 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H). LCMS m/z = 220,4 $[\text{MH}]^+$

Preparación 128: 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol

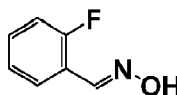
Se añadió SOCl_2 (1,225 ml, 16,891 mmol) a una solución agitada de 1-(3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 129, 1,0 g, 4,826 mmol) en DCM a 0-5 °C. La reacción se calentó a reflujo durante 5 h, se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 13 %/Hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (600 mg, 55 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,89 (d, 3H), 5,61 (c, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,90 (m, 1H). LCMS m/z = 225 $[\text{M}]^+$

Preparación 129: 1-(3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol

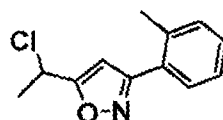
Se añadió Et_3N (38,202 ml, 274,225 mmol) a una solución agitada de cloruro de 2-fluoro-N-hidroxibenzoimidoilo (Preparación 130, 28 g, 161,3 mmol) y but-3-in-2-ol (13,53 ml, 177,4 mmol) en tolueno a 0-5 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 4 h por lo que se enfrió y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 15 %/Hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (15 g, 45 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,46 (d, 3H), 4,92 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,89 (m, 1H). LCMS m/z = 208,2 $[\text{MH}]^+$

Preparación 130: Cloruro de 2-fluoro-N-hidroxibenzoimidoilo

Se añadió en porciones NCS (26,39 g, 197,66 mmol) a una solución agitada de (E)-2-fluorobenzaldehído oxima (Preparación 131, 25,0 g, 179,69 mmol) en DMF (50 ml) a 10-20 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h, se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, a continuación con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (28 g, 90 %) en forma de un líquido gomoso de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,32 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 12,61 (s, 1H).

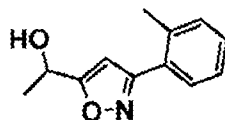
Preparación 131: (E)-2-Fluorobenzaldehído oxima

A una suspensión de 2-fluorobenzaldehído (48 g, 386,75 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (29,56 g, 425,42 mmol) en EtOH se le añadió agua por debajo de 10 °C. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH a 10 °C y la reacción se agitó a ta durante 12 h. La reacción se acidificó a pH 4 con HCl (5 N) y se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 4 %/Hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 g, 59,47 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,21-7,28 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,23 (s, 1H). LCMS m/z = 139 $[\text{M}]^+$

Preparación 132: 5-(1-Cloroetil)-3-(o-tolil)isoxazol

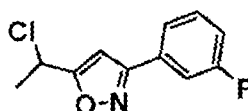
A una solución agitada de 1-[3-(o-tolil)isoxazol-5-il]etan-1-ol (Preparación 133, 100 mg, 0,49 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió SOCl_2 (0,1 ml, 1,476 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y se coevaporó con DCM para proporcionar el compuesto del título (104 mg, en bruto) en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 1,88 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 5,59 (c, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,55 (d, 1H). LCMS m/z = 222,0 $[\text{MH}]^+$

Preparación 133: 1-[3-(o-Tolil)isoxazol-5-il]etan-1-ol



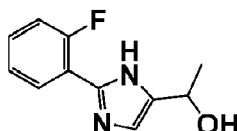
A una solución agitada de cloruro de N-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoilo (400 mg, 2,358 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió but-3-in-2-ol (181 mg, 2,594 mmol) seguido de Et_3N (0,55 ml, 4,01 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido de color pardo. Este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 52,16 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 2,43 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,51 (d, 1H). LCMS m/z = 204,2 $[\text{MH}]^+$

Preparación 134: 5-(1-cloroetil)-3-(3-fluorofenil)isoxazol



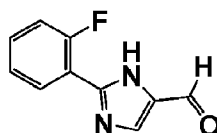
A una solución agitada de 1-[3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-il]etanol (100 mg, 0,483 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió SOCl_2 (0,12 ml, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida; el producto en bruto resultante se trituró con hexano, se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (108 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,93 (d, 3H), 5,15 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,40-7,57 (m, 3H).

Preparación 135: 1-(2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etan-1-ol

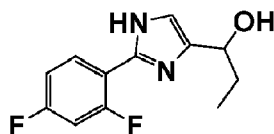


Se añadió lentamente CH_3MgBr (90,2 ml, 126,32 mmol, 1,4 M) a una solución agitada de 2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (Preparación 136, 8 g, 42,105 mmol) en THF seco (250 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C seguido de 3 h a ta. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,3 g, 72,6 %). LCMS m/z = 207,2 $[\text{MH}]^+$

Preparación 136: 2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-carbaldehído



Se añadió MnO_2 (45,28 g, 520,83 mmol) a una solución agitada de (2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metanol (Preparación 110, 10 g, 52,08 mmol) en DCM (320 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el lecho se lavó con DCM. El filtrado combinado se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se purificó por trituración con hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7,8 g, 79 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,36 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 13,2 (s a, 1H). LCMS m/z = 191 $[\text{MH}]^+$

Preparación 137: 1-(2-(2,4-Difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol

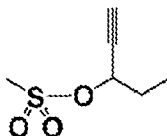
Etapa 1: A una solución a 0 °C de LiHMDS (360 ml, 359,5 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota 2,4-difluorobenzonitrilo (20 g, 143,8 mmol) en THF (100 ml). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 4 h y se añadió
 5 gota a gota HCl c. (100 ml) para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. Se añadió EtOAc y la capa acuosa se recogió. El pH se ajustó a 10 mediante la adición cuidadosa de NaOH 6 N y la capa orgánica se recogió, se secó y se evaporó a sequedad para dar 2,4-difluoro benzoimidamida (10 g, 44 %) que se usó sin purificación adicional en la Etapa 2.

10 Etapa 2: A una solución de 2,4-difluorobenzoimidamida (10 g, 64,0 mmol) en $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250 ml) se le añadieron 1,3-dihidroxiopropan-2-ona (11,5 g, 128,0 mmol) y NH_4Cl (13,7 g). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 9/1) para dar (2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (2 g, 15 %) que se usó sin purificación adicional en la Etapa 3.

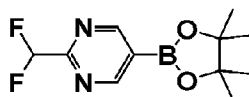
15 Etapa 3: A una solución de (2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (Etapa 2, 2 g, 8,09 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió MnO_2 (22,6 g, 66,6 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h y la mezcla se filtró. El filtrado se recogió y se evaporó al vacío para dar 2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (1,5 g, 75 %) que se usó sin purificación adicional en la Etapa 4.

20 Etapa 4: A una solución de 2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (Etapa 3, 1,5 g, 7,2 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota EtMgBr (21,6 ml, 21,6 mmol) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió (solución c. de NH_4Cl) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron (salmuera), se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1 g, 58 %).

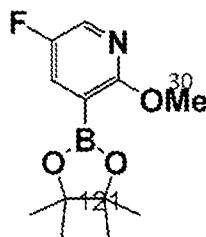
25 LCMS m/z = 239,2 $[\text{MH}]^+$

Preparación 138: Metanosulfonato de pent-1-in-3-ilo

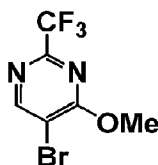
30 Se añadieron Et_3N (745,6 ml, 5349,48 mmol) y DMAP (43,56 g, 356,61 mmol) a una solución enfriada con hielo de pent-1-in-3-ol (300 g, 3566,33 mmol) en DCM (2400 ml) y la solución se agitó durante 15 min. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (333,48 ml, 4279,59 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1200 ml) a 0 °C y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (1200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró
 35 al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (580 g, cuant.). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0,98 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 5,21 (m, 1H).

Preparación 139: 2-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

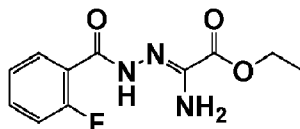
40 Una mezcla de 2-(difluorometil)-5-bromopirimidina (500 mg, 2,23 mmol), bis(pinacolato)diboro (623 mg, 2,5 mmol) y KOAc (657 mg, 6,7 mmol) en DMF (11 ml) de DMF se desgasificó en una atmósfera de N_2 . Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (82 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2,5 h. La reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo
 45 con EtOAc (2 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Heptano (0:100 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título (388,8 mg, 68 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,38 (s, 12H), 6,86-7,13 (dd, 1H), 8,52 (s, 2H). LCMS m/z = 175,0 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}]^+$

Preparación 140: 5-Fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

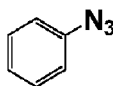
Se añadió 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (250 mg, 1,21 mmol) a una solución agitada de KOAc (238,2 mg, 2,42 mmol) en dioxano (10 ml) seguido de la adición de bispinacolatodiborano (308,1 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min, se añadió PdCl₂(dppf).DCM (99,02 mg, 0,12 mmol) y se desgasificó durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc al 50 % en hexano, se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 81,4 %) que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 254 [MH]⁺

Preparación 141: 5-Bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina

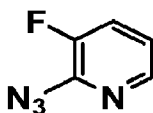
Se disolvió 5-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (740 mg 2,83 mmol) en MeOH (5,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se disolvió NaOMe (156 mg 2,83 mmol) en 2,5 ml de MeOH y se añadió gota a gota a la solución enfriada. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de NaOMe (60 mg) a la reacción enfriada y se agitó durante una hora más a ta. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM (2 x). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (638,7 mg, 98 %) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4,08 (s, 3H), 8,62 (s, 1H).

Preparación 142: (Z)-2-Amino-2-(2-(2-fluorobenzoyl)hidrazono)acetato de etilo

Una solución de 2-etoxi-2-iminoacetato de etilo (19 g, 123,26 mmol) y hidrazida 2-fluorobenzoica (19,68 g, 135,59 mmol) en DCM (350 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con DCM (200 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (24,5 g, 80 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,28 (t, 3H), 4,25 (c, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 10,18 (s, 1H). LCMS *m/z* = 254 [MH]⁺

Preparación 143: Fenilazida

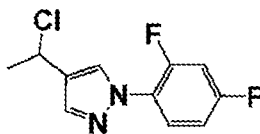
A una solución agitada de anilina (2 g, 21,475 mmol) en agua (20 ml) se le añadió gota a gota HCl (10 ml) seguido de una solución de NaNO₂ (1,92 g, 27,918 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a esta se le añadió una solución de NaN₃ (1,67 g, 25,77 mmol) en agua (10 ml) a la misma temperatura y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE y los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCO₃, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida (manteniendo la temperatura del baño a 10 °C) para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (2,61 g) en forma de un líquido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,11 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,42 (t, 2H).

Preparación 144: 2-Azido-3-fluoropiridina

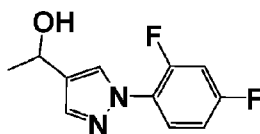
A una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-piridina (500 mg, 2,84 mmol) en EtOH:H₂O (20 ml) se le añadieron etilendiamina (0,056 ml, 0,57 mmol), ácido ascórbico (sal de Na) (112,6 mg, 0,57 mmol), CuI (54,11 mg, 0,3 mmol) y NaN₃ (277,0 mg, 4,3 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera y se secó (Na₂SO₄). A continuación, la capa orgánica se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 75,91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7,47 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 9,44 (d, 1H). LCMS *m/z* = 138 [MH]⁺, 110 [M-N₂]⁺

Preparación 145: 1-Azido-2-fluorobenceno

Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (6,52 g, 94,5 mmol) en H₂O (10 ml) a una solución de 2-fluorobencenamina (10 g, 90 mmol) en TFA (50 ml) y H₂SO₄ (20 ml) mientras se mantuvo la temperatura interna entre 0-10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se mantuvo a 0-10 °C durante 1 h y se añadió gota a gota una solución de NaN₃ (6,44 g, 99 mmol) en H₂O (10 ml) mientras se mantuvo la temperatura interna entre 0-10 °C y la agitación durante una hora más. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (50 ml) y los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml x 2) y salmuera (20 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (10 g, 81 %) en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,05-7,12 (m, 5H).

Preparación 146: 4-(1-Cloroetil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol

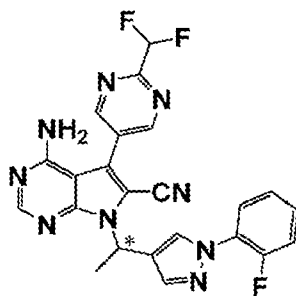
A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanol (Preparación 147, 6,0 g, 26,67 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió SOCl₂ (4,83 ml, 66,67 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (6,46 g, 99 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,90 (d, 3H), 5,21 (c, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,93 (s, 1H).

Preparación 147: 1-(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ol

A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (8 g, 38,462 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota rápidamente CH₃MgBr (32 ml, 96,154 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min más. La mezcla se inactivó con una solución de NH₄Cl, a continuación se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (150 ml x 2). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja (6 g, 65 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,38 (d, 3H), 4,77 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,98 (d, 1H). LCMS *m/z* = 225,1 [MH]⁺

En los siguientes ejemplos, solo los ejemplos 27 y 161 son según la invención. Los demás ejemplos son ejemplos de referencia.

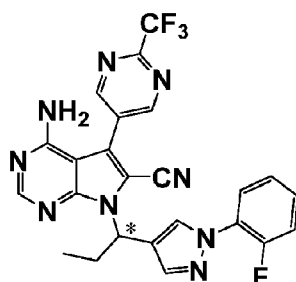
Ejemplos 1 y 2: 4-Amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómeros 1 y 2



A una solución de 6-bromo-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 46, 160 mg, 0,30 mmol) en NMP (5 ml) se le añadieron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (106 mg, 0,91 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27 mg, 0,03 mmol) y dppf (33 mg, 0,06 mmol) y la reacción se agitó a 155 °C durante 3 h con irradiación con microondas. La reacción enfriada se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de pet.: EtOAc (20:80) para proporcionar 4-amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (80 mg, 56 %). El producto se purificó adicionalmente mediante el método de HPLC prep. E6 para proporcionar el Ejemplo 1, enantiómero 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,01 (d, 3H), 6,36 (m, 1H), 7,00-7,25 (s a, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,74 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,09 (s, 2H). LCMS m/z = 476,2 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC E7] = 9,845 min.

La elución adicional proporcionó el Ejemplo 2, enantiómero 2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,01 (d, 3H), 6,36 (m, 1H), 7,00-7,25 (s a, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,74 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,09 (s, 2H). LCMS m/z = 476,2 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC E7] = 10,941 min.

Ejemplos 3 y 4: 4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómeros 1 y 2

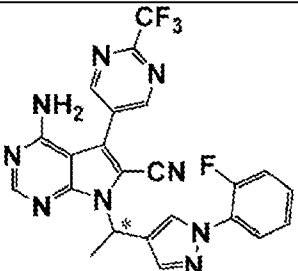
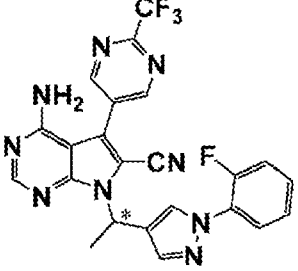
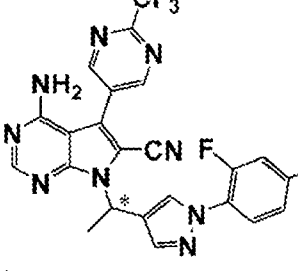
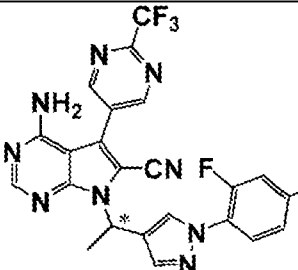


Se preparó 4-amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo con un rendimiento del 66 % a partir de 6-bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 50), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1/2. Este se purificó adicionalmente mediante el método de HPLC prep. H3 para proporcionar el Ejemplo 3, enantiómero 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,86 (t, 3H), 2,50 (d, 2H), 6,10 (t, 1H), 7,19 (s a, 2H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS m/z = 508,2 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC C16] = 4,128 min.

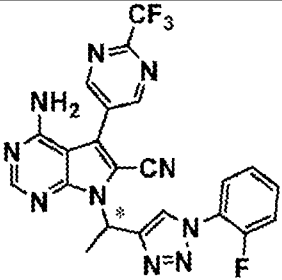
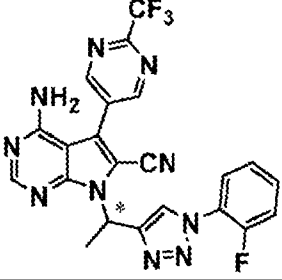
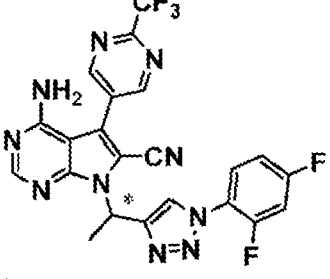
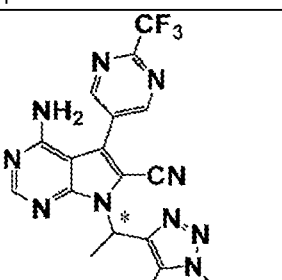
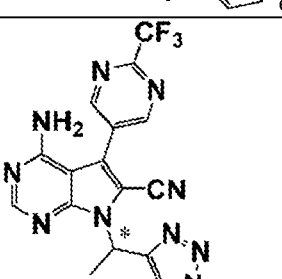
La elución adicional proporcionó el Ejemplo 4, enantiómero 2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,86 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,18 (s a, 2H), 7,35-7,46 (m, 3H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS m/z = 508,1 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC C16] = 7,540 min.

Ejemplos 5 a 19

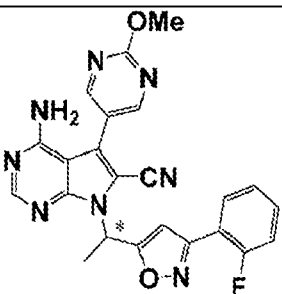
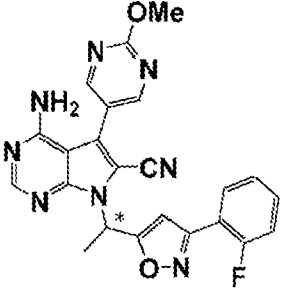
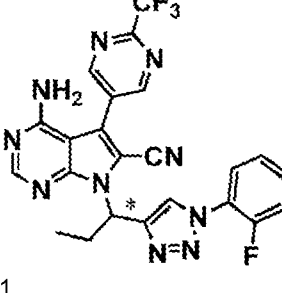
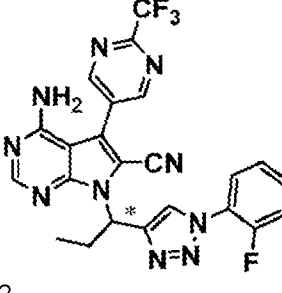
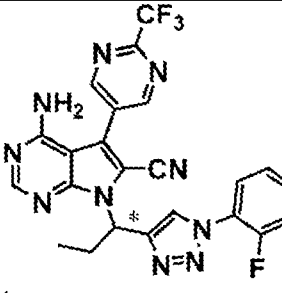
Los siguientes ejemplos se obtuvieron a partir del compuesto racémico apropiado usando condiciones de HPLC o SFC quiral apropiadas.

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
5	 enantiómero 1	Método de HPLC C34; 4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 31).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 2,01 (d, 3H), 6,38 (c, 1H), 7,00-7,25 (s a, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 494,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C11] = 4,324 min.
6	 enantiómero 2	Método de HPLC C34; 4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 31).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 2,01 (d, 3H), 6,38 (c, 1H), 7,00-7,25 (s a, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 494,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C11] = 7,111 min.
7	 1 enantiómero	Método de HPLC C25B; 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 32)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 2,00 (d, 3H), 6,37 (c, 1H), 7,00-7,25 (s a, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C8] = 2,672 min.
8	 2 enantiómero	Método de HPLC C25B; 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 32)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 2,00 (d, 3H), 6,37 (c, 1H), 7,00-7,25 (s a, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C8] = 3,283 min.

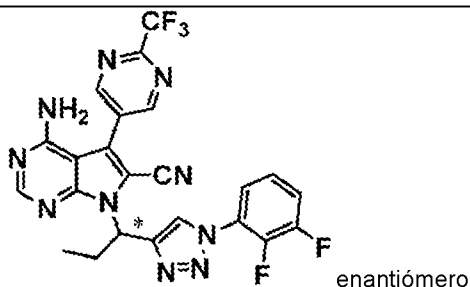
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
9	 enantiómero 1	Método de HPLC C23A; 4-amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 28)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 2,06 (d, 3H), 6,53 (c, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C6] = 2,270 min.
10	 enantiómero 2	Método de HPLC C23A; 4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 28)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 2,06 (d, 3H), 6,52 (c, 1H), 7,21 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C6] = 4,536 min.
11	 enantiómero 1	Método de HPLC C21; 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 33)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 2,07 (d, 3H), 6,53 (c, 1H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 513,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C5] = 2,393 min
12	 enantiómero 1	Método de HPLC C32 4-amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 34)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 2,07 (s, 3H), 2,12 (d, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,18 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C16A] = 5,733 min
13	 enantiómero 2	Método de HPLC C32 4-amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 34)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 2,06 (s, 3H), 2,12 (d, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,19 (s a, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C16A] = 6,505 min

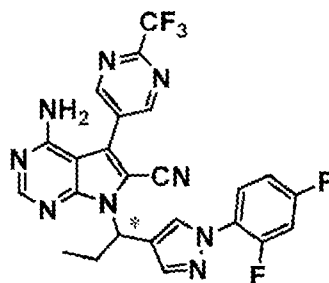
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
14	 enantiómero 1	Método de HPLC F7 4-amino-7-{{1-[[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil]-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 39)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 2,18 (d, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,58 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (s a, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC F4] = 9,189 min
15	 enantiómero 2	Método de HPLC F7 4-amino-7-{{1-[[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil]-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 39)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 2,18 (d, 3H), 4,11 (s, 3H), 6,58 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC F4] = 13,190 min
16	 enantiómero 1	Método de HPLC H1 4-Amino-7-{{1-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 38)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,04 (t, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 5,36 (s a, 2H), 6,40 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC H2] = 3,613 min
17	 enantiómero 2	Método de HPLC H1; 4-Amino-7-{{1-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 38)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,04 (t, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 5,36 (s a, 2H), 6,40 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC H2] = 5,132 min
18	 enantiómero 1	Método de HPLC C21; 4-amino-7-{{1-[[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 36)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,92 (t, 3H), 2,56-2,62 (m, 2H), 6,29 (t, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527,0 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C9] = 2,133 min
19		Método de HPLC C21; 4-amino-7-{{1-[[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 36)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,92 (t, 3H), 2,56-2,62 (m, 2H), 6,30 (t, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,22 (s, 2H).

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
2	 enantiómero	7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 36)	LCMS m/z = 527,0 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C9] = 2,558 min

Ejemplos 20 y 21: 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómeros 1 y 2

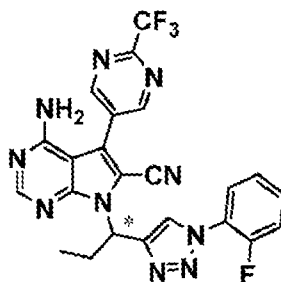


5

A una mezcla de 6-bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 51, 150 mg, 0,25 mmol) en NMP (2 ml) se le añadieron Zn(CN)₂ (59 mg, 0,5 mmol), dppf (14 mg, 0,025 mmol) y Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmol) en una atmósfera de N₂ y la reacción se calentó con irradiación con microondas durante 1,5 h a 155 °C. La mezcla enfriada se diluyó con agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (15 ml x 4). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. eluyendo con MeCN en agua (TFA al 0,1 %) del 55 % al 65 % para dar 4-amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (90 mg, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. Este sólido se purificó adicionalmente por el método de HPLC quiral E8, para proporcionar el Ejemplo 20, enantiómero 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (s a, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS m/z = 526,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C17] = 3,301 min.

La elución adicional proporcionó el Ejemplo 21, enantiómero 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (s a, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS m/z = 526,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C17] = 7,568 min.

Ejemplo 22 y 23: 4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómeros 1 y 2

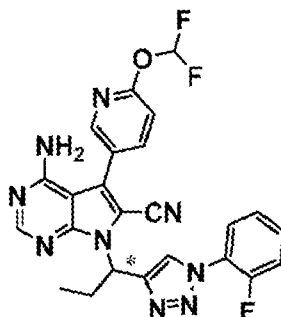


A una solución de 6-bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 52, 3,3 g, 6,238 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron Zn(CN)₂ (1,04 g, 8,82 mmol), dppf (0,65 g, 1,176 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,57 g, 0,624 mmol) y la reacción se agitó en un reactor de microondas a 140 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se concentró y se diluyó con EtOAc (150 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 4-amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-

(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (1,7 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se purificó adicionalmente por el método de HPLC quiral C20B para proporcionar el Ejemplo 23, enantiómero 1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, 3H), 2,57-2,62 (m, 2H), 6,30 (t, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,22 (s, 2H). LCMS *m/z* = 509,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C5] = 2,143 min.

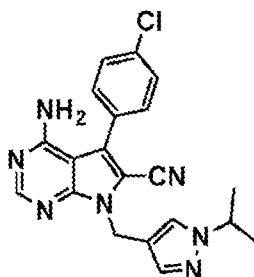
La elución adicional proporcionó el Ejemplo 23, enantiómero 2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, 3H), 2,57-2,62 (m, 2H), 6,30 (t, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,22 (s, 2H). LCMS *m/z* = 509,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C5] = 2,585 min.

Ejemplo 24: 4-Amino-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero individual



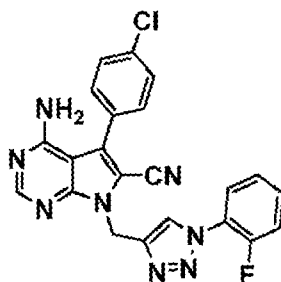
Se añadió cianuro de cobre (32 mg, 0,35 mmol) a una solución de 6-bromo-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero individual (Ejemplo 55, 66 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml), la reacción se degasificó con N₂ y se calentó a 165 °C durante 1 h con irradiación con microondas. La reacción enfriada se diluyó con DCM (30 ml), se añadió NH₄OH al 30 % y la mezcla se agitó vigorosamente durante 45 min. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄OH al 30 % (30 ml), a continuación se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color naranja se suspendió en DCM/heptano y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. Este se purificó por HPLC para producir el compuesto del título (27 mg, 44 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,92 (t, 3H), 2,56-2,62 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 506,3 [MH]⁺

Ejemplo 25: 4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



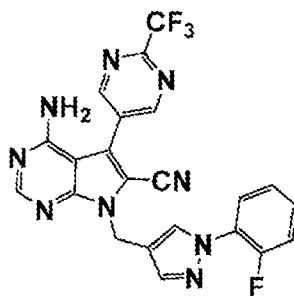
A una solución de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 43, 0,15 g, 0,34 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron Zn(CN)₂ (40 mg, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,034 mmol) y dppf (38 mg, 0,068 mmol) y la reacción se agitó a 140 °C durante 3 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua, a continuación se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (25,6 mg, 19 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,35 (d, 6H), 4,46 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LCMS *m/z* = 392,2 [MH]⁺

Ejemplo 26: 4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



Una mezcla de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 56, 20 mg, 0,04 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,71 mg, 0,04 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,84 mg, 0,002 mmol) y TFP (1,40 mg, 0,006 mmol) en DMF (0,4 ml) en un microondas vial se purgó en una atmósfera de Ar. A continuación, la reacción se calentó a 90 °C durante 18 h con irradiación con microondas. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (0:100 a 5:95) para proporcionar el compuesto del título (4,6 mg, 26 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 5,10 (s, 2H), 5,45 (s a, 2H), 7,28-7,58 (m, 7H), 7,92 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). LCMS m/z = 445,1 $[\text{MH}]^+$

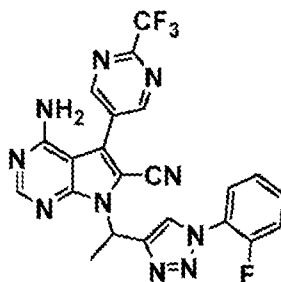
Ejemplo 27 (compuesto de la invención): 4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



Una mezcla de 6-bromo-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 40, 1,5 g, 2,81 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (660 mg, 5,63 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (258 mg, 0,281 mmol), dppf (306 mg, 0,563 mmol) y DMF (15 ml) se agitó a 140 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2 con irradiación con microondas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, rendimiento: 37,1 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5,54 (s, 2H), 7,18 (s a, 2H), 7,32-7,47 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS m/z = 480,0 $[\text{MH}]^+$

El sólido material se purificó adicionalmente mediante columna sobre gel de sílice (eluyendo con gradiente de EtOAc al 50-100 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro que se suspendió en etanol. La suspensión se enfrió durante 1 hora y se recogió por filtración al vacío, mediante lavado con una cantidad mínima de etanol enfriado. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino (415 mg, 30,8 %) después del secado a alto vacío durante una noche. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5,55 (s, 2H), 7,19 (s a, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,22 (s, 2H). LCMS m/z = 480,0 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 28: 4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



A una solución de 6-bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 44, 0,2 g, 0,36 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (64 mg,

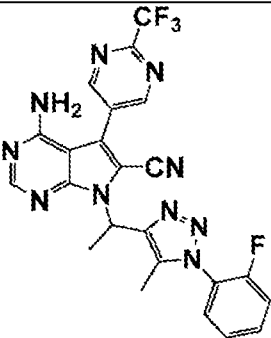
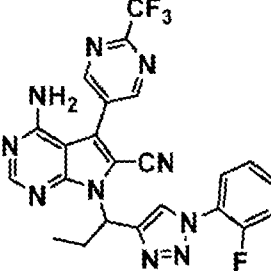
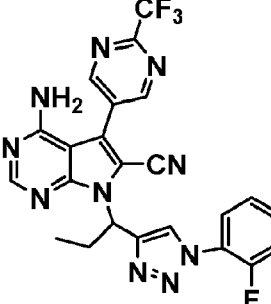
0,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0,036 mmol) y dppf (40 mg, 0,072 mmol) en una atmósfera de N₂ y la reacción se agitó a 140 °C durante 1,5 h con irradiación con microondas. La mezcla enfriada se repartió entre agua y EtOAc, las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 61,8 %). LCMS *m/z* = 495,1 [MH]⁺

Ejemplos 29 a 36

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 28, a partir del material de partida de bromo apropiado.

Ej. N.º	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
29 ^a		6-Bromo-7-{[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 41)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 5,53 (s, 2H), 7,00-7,30 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,70-7,85 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 498,2 [MH] ⁺
30 ^a		6-Bromo-5-[2-(difluoro metil)pirimidin-5-il]-7-{[1-(2-fluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 42)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 5,52 (s, 2H), 6,94-7,50 (m, 6H), 7,74-7,78 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,11 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 462,2 [MH] ⁺
31		6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 47)	LCMS <i>m/z</i> = 512,2 [MH] ⁺
32		6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 48)	LCMS <i>m/z</i> = 512,0 [MH] ⁺
33		6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 45)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 2,06 (d, 3H), 6,53 (c, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,21 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 513,1 [MH] ⁺

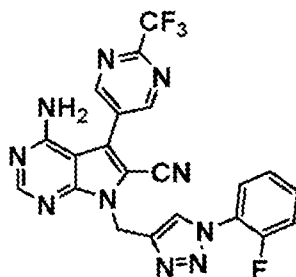
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
34		6-Bromo-7-[[1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 49)	LCMS m/z = 509,1 [MH] ⁺
35		6-Bromo-7-[[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 52)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄): 0,93 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,30-7,65 (m, 5H), 7,80 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,24 (s, 2H). LCMS m/z = 509,1 [MH] ⁺
36 ^a		6-Bromo-7-[[1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 54)	LCMS m/z = 527,0 [MH] ⁺

^a NMP se usó como el disolvente de reacción, en lugar de DMF.

Ejemplo 37: 4-Amino-7-[[1-(2-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5



10

15

Etapa 1: A una solución de N'-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 60, 500 mg, 1,02 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron H₂O (2 ml), ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilbórico (391 mg, 2,04 mmol), PdCl₂(dppf) (75 mg, 0,102 mmol) y K₂CO₃ (282 mg, 2,04 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 5 h en una atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (150 ml) la solución se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (1:20) para dar N'-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 57 %). LCMS m/z = 511,2 [MH]⁺

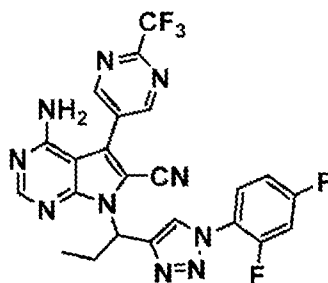
Etapa 2: A una solución de N'-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Etapa 1, 300 mg, 0,588 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió

NH₃·H₂O (5 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 18 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla enfriada se concentró para dar un sólido de color pardo (240 mg, 90 %).

Etapa 3: A una solución enfriada con hielo del sólido de la Etapa 2, en DMF (4 ml) se le añadió en porciones NBS (103 mg, 0,578 mmol) durante 1 min y, a continuación, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (1:20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (140 mg, 50 %). LCMS *m/z* = 511,2 [MH]⁺

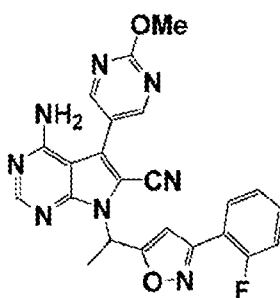
Etapa 4: A una solución del compuesto de la Etapa 3, (140 mg, 0,262 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió CuCN (71 mg, 0,787 mmol) en un microondas vial. La solución se desgasificó con N₂ durante 2 min, a continuación, la reacción se calentó a 160 °C durante 2 h con irradiación con microondas. La reacción enfriada se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,4 mg, 7 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄): 5,83 (s, 2H), 7,33-7,49 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,19 (s, 2H). LCMS *m/z* = 481,1 [MH]⁺

Ejemplo 38: 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



Una solución de 6-bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 53, 170 mg, 0,29 mmol), Zn(CN)₂ (137 mg, 1,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,044 mmol) y dppf (48 mg, 0,087 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 145 °C durante 2 h con irradiación con microondas. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (0:100 a 10:90) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo (80 mg, 52,44 %). LCMS *m/z* = 527,0 [MH]⁺

Ejemplo 39: 4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



Etapa 1: A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 1,2 g, 4,285 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron 18-corona-6 (1,13 g, 4,285 mmol), K₂CO₃ (1,18 g, 8,571 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol (Preparación 128, 1,34 g, 4,714 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h, se evaporó a sequedad al vacío, se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de sílice de 20 g eluyendo con MeOH:DCM (1:30) para dar 5-[1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]etil]-3-(2-fluorofenil)isoxazol (1,42 g, 71 %) en forma de un sólido de color naranja. LCMS *m/z* = 468,9 [MH]⁺

Etapa 2: A una solución del compuesto de la Etapa 1, (1,42 g, 3,04 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió NH₃·H₂O (5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente y a continuación se evaporó a sequedad para dar 1-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-3-yodo-1H-pirrol[2,3-d]piridin-4-amina en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 97,0 %) que se usó en la Etapa 3. LCMS *m/z* = 450,0 [MH]⁺

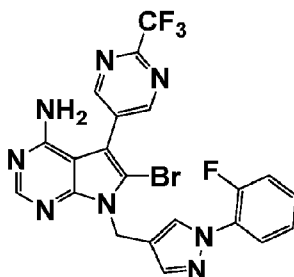
Etapa 3: A una solución del compuesto de la Etapa 2, (1,3 g, 2,895 mmol) en dioxano (16 ml) se le añadieron H₂O

(4 ml), ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (0,54 g, 3,474 mmol), PdCl₂(pddf)·DCM (0,21 g, 0,289 mmol) y K₂CO₃ (0,8 g, 5,790 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (1:20) para dar 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color pardo (0,77 g, rendimiento del 61 %) que se usó en la Etapa 4. LCMS *m/z* = 432,1 [MH]⁺

Etapa 4: A una solución del compuesto de la Etapa 3, (0,77 g, 1,786 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió en porciones NBS (0,35 g, 1,965 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante una noche, se concentró y se diluyó con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 70 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (1:20) para dar 5-(4-amino-6-bromo-7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-ol en forma de un sólido de color pardo (0,56 g, 62 %) que se usó en la Etapa 5. LCMS *m/z* = 510,0, 512,0 [MH]⁺

Etapa 5: A una solución del compuesto de la Etapa 4, (560 mg, 1,1 mmol) en DMF (15 ml) en un microondas vial se le añadieron Zn(CN)₂ (193 mg, 1,65 mmol), dppf (123 mg, 0,22 mmol) y Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó en un reactor de microondas a 140 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (92,9 mg, 18 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,06 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,51 (m, 1H), 6,98-7,17 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,74 (s, 2H). LCMS *m/z* = 457,2 [MH]⁺

Ejemplo 40: 6-Bromo-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una mezcla de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 57, 13 g, 28,6 mmol) y DCM (130 ml) se le añadió en varias porciones NBS (5,09 g, 28,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La reacción se interrumpió (solución al 5 % de NaHCO₃), se extrajo con DCM (150 ml x 3), se lavó (salmuera, 100 ml x 1), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (13 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 5,54 (s, 2H), 5,65 (s a, 2H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,81-7,82 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 532,9 [MH]⁺

Ejemplos 41 a 55

Los siguientes ejemplos se prepararon siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 40, a partir del material de partida de pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina apropiado.

Ej. N.º	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
41		7-[[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 279)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 5,46 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,70-7,85 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 550,9 y 552,9 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
42		5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 204)	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 5,46 (s, 2H), 6,61 (s a, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,98 (s, 2H). LCMS m/z = 515,1 y 517,1 $[\text{MH}]^+$
43		5-(4-Clorofenil)-7-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 254)	LCMS m/z = 447,1 $[\text{MH}]^+$
44		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 216)	LCMS m/z = 548,1 y 550,0 $[\text{MH}]^+$
45		7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 217)	LCMS m/z = 566,0 y 568,0 $[\text{MH}]^+$
46		5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 205)	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2,08 (d, 3H), 6,26 (s a, 1H), 6,54 (s a, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,25-7,50 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,98 (s, 2H). LCMS m/z = 529,1 y 531,1 $[\text{MH}]^+$

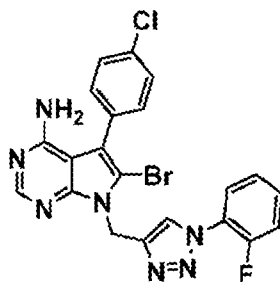
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
47		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 277)	LCMS m/z = 547,0 y 549,0 [MH] ⁺
48		7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 275)	LCMS m/z = 564,9 y 566,9 [MH] ⁺
49		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 273)	LCMS m/z 562,0 [MH] ⁺
50		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 271)	LCMS m/z = 561,0 y 563,0 [MH] ⁺
51		7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 274)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 5,98 (s a, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,25-7,40 (s a, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,11 (s, 2H). LCMS m/z = 579,0 y 581,1 [MH] ⁺
52		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 224)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,03 (t, 3H), 2,65 (m, 2H), 5,19 (s a, 2H), 6,27 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 9,11 (s, 2H). LCMS m/z = 562,0 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Material de partida	Datos analíticos
53		7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 235)	LCMS m/z = 580,1 [MH] ⁺
54		7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Ejemplo 187/188, Etapa 1)	LCMS m/z = 580,0 [MH] ⁺
55		(+) 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina, enantiómero 2 (Ejemplo 142)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,86 (t, 3H), 2,48-2,55 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). LCMS m/z = 561,1 [MH] ⁺

Ejemplo 56: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina

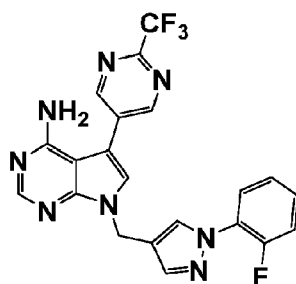


5

Se añadieron CuI (19,6 mg, 0,102 mmol), base de Hünig (0,33 ml, 1,85 mmol) y 2-fluorofenil azida (35,6 mg, 0,259 mmol) a una suspensión de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Preparación 76, 67 mg, 0,19 mmol) en t-BuOH (0,5 ml) y tolueno (2 ml) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió NH₄OH (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 28 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 5,20 (s a, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 5H), 7,94 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,36 (m, 1H). LCMS m/z = 499,9 [MH]⁺

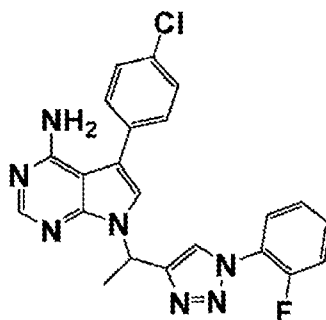
15

Ejemplo 57: 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una mezcla de 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 55, 17 g, 39,2 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (16 g, 58,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,43 g, 1,96 mmol) y K₂CO₃ (13,5 g, 98 mmol) en DMF (170 ml) y agua (17 ml) se agitó a 85 °C durante 6 h en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se filtró y se concentró para dar un sólido de color negro que se purificó por columna sobre gel de sílice eluyendo con éter de pet.:EtOAc (2:1) para proporcionar el compuesto del título (13 g, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 5,25 (s a, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, 1H); 8,48 (s, 1H), 9,03 (s, 2H). LCMS *m/z* = 455,1 [MH]⁺

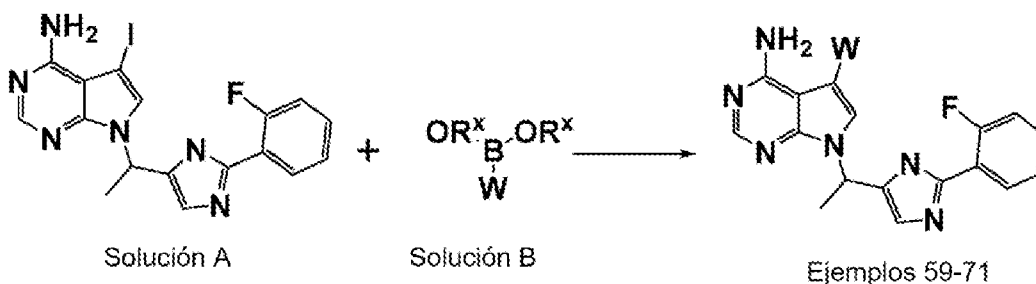
Ejemplo 58: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 77, 800 mg, 2,70 mmol) en tolueno (24 ml) y tBuOH (8 ml) se le añadieron CuI (283 mg, 1,49 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,69 mmol) y, a continuación, la mezcla se enfrió en hielo. Se añadió 1-azido-2-fluorobenceno (676 mg, 4,87 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a ta. La mezcla se filtró a través de Celite®, mediante lavado con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El sólido se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, a continuación con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexano (60:40) para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido de color amarillo pálido (550 mg, 46,9 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,91 (d, 3H), 6,12-6,22 (s a, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,42-7,59 (m, 8H), 7,80 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,66 (s, 1H). LCMS *m/z* = 434,0 [MH]⁺

Ejemplos 59 a 71

Los Ejemplos 59-71 se prepararon a través de un acoplamiento cruzado con ácido borónico catalizado con paladio de 7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 57) y 13 ácidos o ésteres borónicos diferentes usando el protocolo de reacción de nueve etapas descrito a continuación.



1. Se preparó una solución 0,3 M de monómeros de ácido o éster borónico en una mezcla desgasificada de dioxano:EtOH:H₂O (7:3:2) (solución B).
2. Se preparó una solución 0,2 M de 7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-

amina (Preparación 57) en una mezcla desgasificada de dioxano:EtOH:H₂O (7:3:2) (solución A).

3. Se prepararon 10 ml de una solución 2 M de Na₂CO₃ en agua destilada desgasificada (solución C).

4. Se añadieron 500 µl de la solución A (1,5 equiv., 150 µmol) seguido de 500 µl de la solución B (1 equiv., 100 µmol) a cada vial de reacción en condiciones de purga con argón.

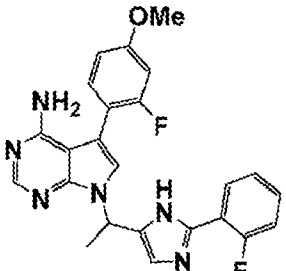
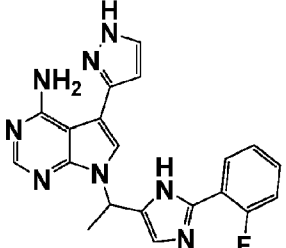
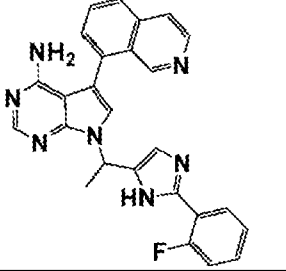
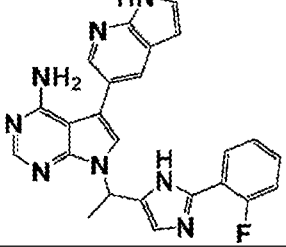
5. Se añadieron 150 µl (3 equiv., 300 µmol) de la solución C en cada vial.

6. Se dispensó Pd(PPh₃)₄ (0,1 equiv., 10 µmol, 12 mg) en forma de un sólido en un flujo de argón.

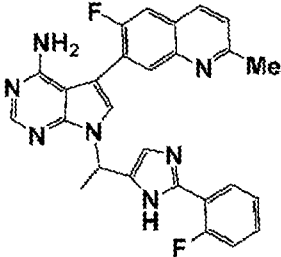
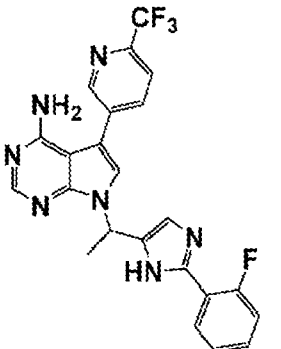
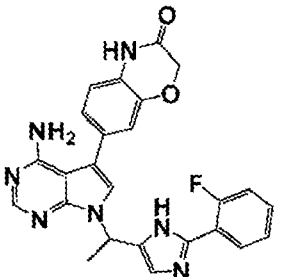
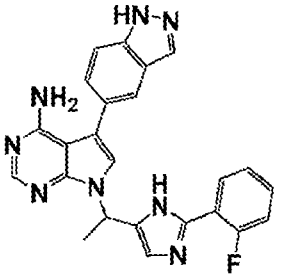
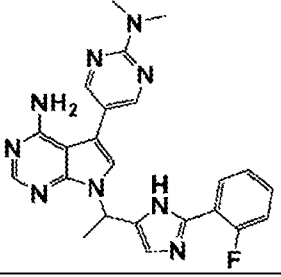
7. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h.

8. Las reacciones se filtraron y el disolvente se evaporó en un Thermo Explorer (1 h, 5 torr y 45 °C).

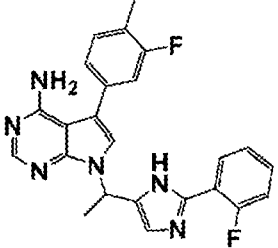
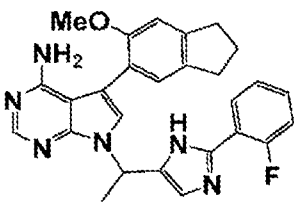
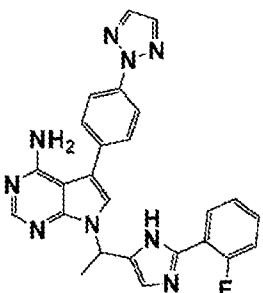
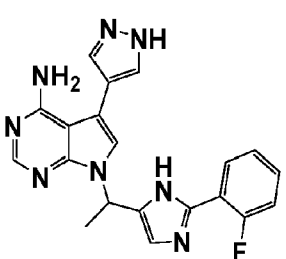
9. A los productos en bruto se les añadió 1 ml de DMSO. Se diluyeron 10 µl de la solución de DMSO hasta 200 µl con DMSO para análisis de QC y la cantidad restante se envió a HPLC prep. para proporcionar los compuestos del título.

Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
59		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,43 minutos LCMS <i>m/z</i> = 447,25 [MH] ⁺
60		Método de HPLC L2	TR [Método de HPLC M1] = 1,29 minutos LCMS <i>m/z</i> = 389,25 [MH] ⁺
61		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,32 minutos LCMS <i>m/z</i> = 450,27 [MH] ⁺
62		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,35 minutos LCMS <i>m/z</i> = 439,29 [MH] ⁺

(continuación)

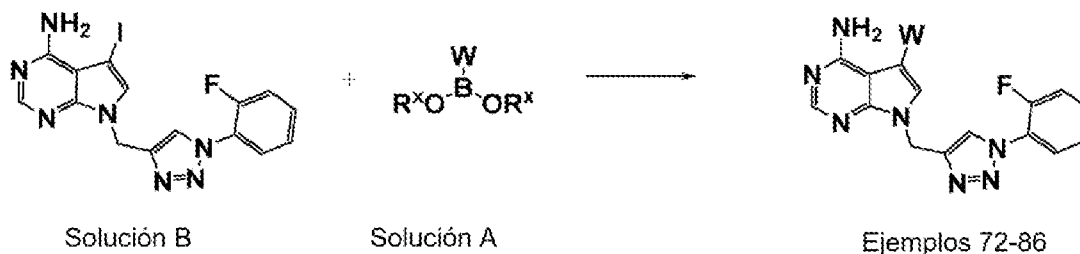
Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
63		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,38 minutos LCMS m/z = 482,29 [MH] ⁺
64		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,44 minutos LCMS m/z = 468,27 [MH] ⁺
65		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,34 minutos LCMS m/z = 470,3 [MH] ⁺
66		Método de HPLC L2	TR [Método de HPLC M1] = 1,34 minutos LCMS m/z = 439,29 [MH] ⁺
67		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,36 minutos LCMS m/z = 444,32 [MH] ⁺
68		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,49 minutos LCMS m/z = 431,3 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
			
69		Método de HPLC L2	TR [Método de HPLC M1] = 1,46 minutos LCMS <i>m/z</i> = 466,27 [MH] ⁺
70		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,46 minutos LCMS <i>m/z</i> = 466,27 [MH] ⁺
71		Método de HPLC L2	TR [HPLC M1] = 1,24 minutos LCMS <i>m/z</i> = 389,26 [MH] ⁺

Ejemplos 72 a 86

Los Ejemplos 72 a 86 se prepararon a través de un acoplamiento cruzado de ácido borónico catalizado con paladio de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41) y 15 ácidos o ésteres borónicos diferentes usando el protocolo de reacción de ocho etapas descrito a continuación.



1. Se preparó una solución 0,2 M de monómeros de ácido o éster borónico en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) (solución A).
2. Se preparó una solución 0,2 M de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41) en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) (solución B).
3. Se añadieron 500 µl de la solución A (1 equiv., 100 µmol) seguido de 500 µl de la solución B (1 equiv., 100 µmol) a cada vial de reacción en condiciones de purga con argón.
4. Se añadieron 98 mg (3 equiv., 300 µmol) de Cs₂CO₃ anhidro en cada vial.

5. Se dispensó PdCl₂ (dppf)·DCM (0,17 equiv., 17 μmol, ~15 mg) en un flujo de argón.

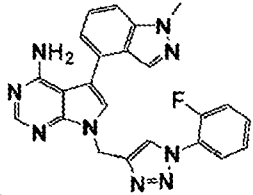
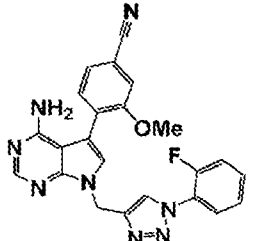
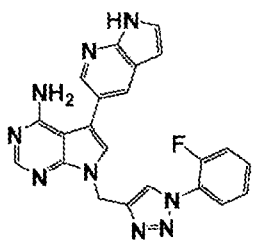
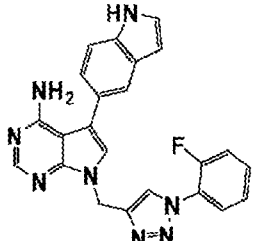
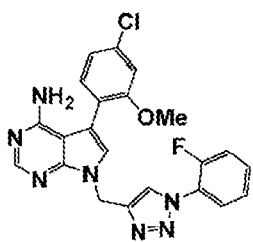
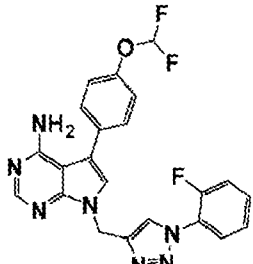
6. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h.

7. Las reacciones se filtraron y el disolvente se evaporó en un Thermo Explorer (1 h, 5 torr, 45 °C).

8. A los productos en bruto se les añadió 1 ml de DMSO. Se diluyeron 10 μl de la solución de DMSO hasta 200 μl con DMSO para análisis de QC y la cantidad restante se purificó por HPLC prep. para proporcionar los compuestos del título.

Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
72		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,48 min LCMS <i>m/z</i> = 441,3 [MH] ⁺
73		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,45 min LCMS <i>m/z</i> = 440,32 [MH] ⁺
74		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,46 min LCMS <i>m/z</i> = 428,27 [MH] ⁺
75		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,52 min LCMS <i>m/z</i> = 448,27 [MH] ⁺
76		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,41 min LCMS <i>m/z</i> = 440,32 [MH] ⁺
77		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,53 min LCMS <i>m/z</i> = 442,27 [MH] ⁺

(continuación)

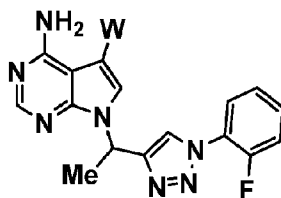
Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
78		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,44 minutos LCMS m/z = 440,28 [MH] ⁺
79		Método de HPLC P1	TR [Método de HPLC M1] = 1,45 min LCMS m/z = 441,3 [MH] ⁺
80		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,39 min LCMS m/z = 426,28 [MH] ⁺
81		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,44 min LCMS m/z = 425,3 [MH] ⁺
82		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,51 min LCMS m/z = 450,23 [MH] ⁺
83		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,75 min LCMS m/z = 452,27 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
84		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,48 min LCMS m/z = 441,25 [MH] ⁺
85		Método de HPLC N1	TR [Método de HPLC M1] = 1,46 min LCMS m/z = 416,28 [MH] ⁺
86		Método de HPLC N2	TR [Método de HPLC M1] = 1,44 min LCMS m/z = 440,28 [MH] ⁺

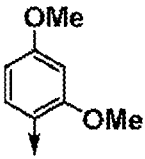
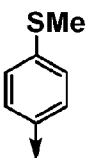
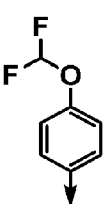
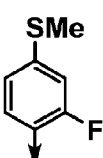
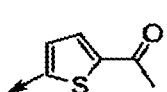
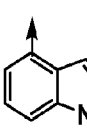
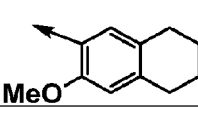
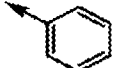
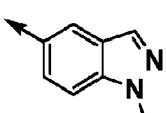
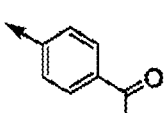
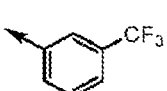
Ejemplos 87 a 100

5 Los siguientes compuestos de estructura genérica:

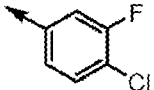
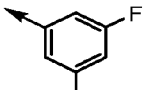
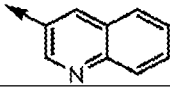


se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.

1. Se preparó una solución 0,2 M de ácido borónico apropiado en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) (solución A).
2. Se preparó una solución 0,2 M de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) (solución B).
3. Se añadieron 500 µl de la solución A (1 equiv., 100 µmol) seguido de 500 µl de la solución B (1 equiv., 100 µmol) en cada vial de reacción en una atmósfera de Ar.
4. Se añadieron 98 mg (3 equiv., 300 µmol) de Cs₂CO₃ anhidro en cada vial.
5. Se dispensó PdCl₂ (dppf)·DCM (0,17 equiv., 17 µmol, ~15 mg) en una atmósfera de argón.
6. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h.
7. Las reacciones se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío.
8. A los productos en bruto se les añadió DMSO (1 ml) y las soluciones se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos deseados.

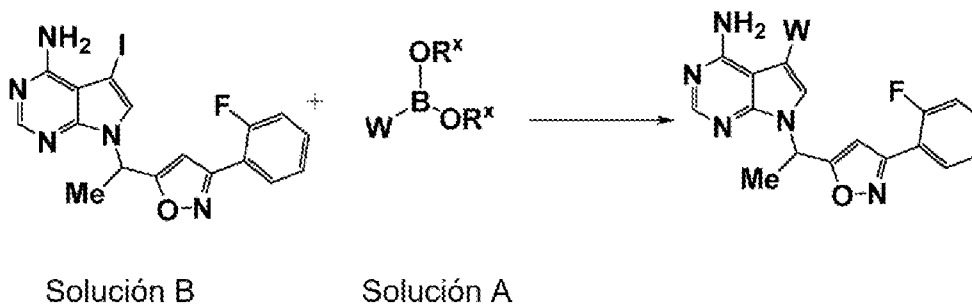
Número de ejemplo	Estructura del Grupo W	Método de purificación	Datos analíticos
87		Método de HPLC L1	LCMS m/z = 460,22 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,47 min
88		Método de HPLC K1	LCMS m/z = 446,31 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,56 min
89		Método de HPLC K1	LCMS m/z = 466,27 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,55 min
90		Método de HPLC L1	LCMS m/z = 464,18 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,57 min
91		Método de HPLC L1	LCMS m/z = 448,18 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,51 min
92		Método de HPLC L1	LCMS m/z = 454,23 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,47 min
93		Método de HPLC L1	LCMS m/z = 484,26 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,61 min
94		Método de HPLC J1	LCMS m/z = 400,29 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,49 min
95		Método de HPLC L1	LCMS m/z = 454,36 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,46 min
96		Método de HPLC K1	LCMS m/z = 442,24 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,48 min
97		Método de HPLC K1	LCMS m/z = 468,18 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,61 min

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura del Grupo W	Método de purificación	Datos analíticos
98		Método de HPLC K1	LCMS m/z = 452,15 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,61 min
99		Método de HPLC J1	LCMS m/z = 452,24 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,62 min
100		Método de HPLC J1	LCMS m/z = 451,3 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC M1] = 1,51 min
^a Se usó éster boronato en lugar de ácido borónico. El enlace con la flecha indica el punto de unión del Grupo W.			

Ejemplos 101 a 107

- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon a través de un acoplamiento cruzado de ácido borónico catalizado con paladio de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59) y 7 ácidos borónicos o ésteres boronato diferentes usando el protocolo de reacción descrito a continuación.



10

Ejemplos 101-107

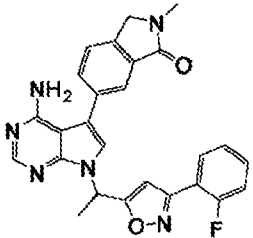
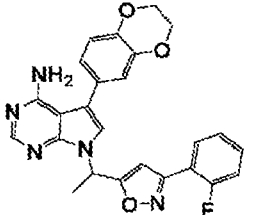
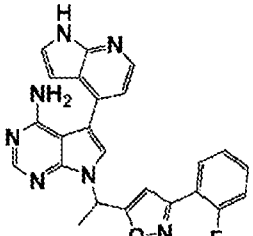
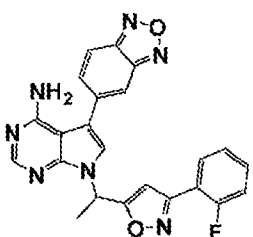
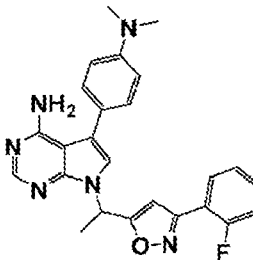
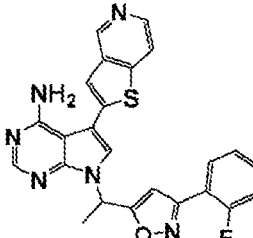
15

20

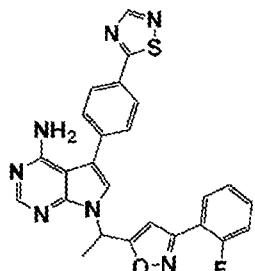
25

30

1. Se preparó una solución 0,2 M de monómeros de ácido o éster borónico en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) (solución A).
2. Se preparó una solución 0,2 M de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59) en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) (solución B).
3. Se añadieron 500 µl de la solución A (1 equiv., 100 µmol) seguido de 500 µl de la solución B (1 equiv., 100 µmol) a cada vial de reacción en condiciones de purga con argón.
4. Se añadieron 98 mg (3 equiv., 300 µmol) de Cs₂CO₃ anhidro en cada vial.
5. Se dispensó PdCl₂ (dppf)·DCM (0,17 equiv., 17 µmol, ~15 mg) en un flujo de argón.
6. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h.
7. Las reacciones se filtraron y el disolvente se evaporó en un Thermo Explorer (1 h, 5 torr, 45 °C).
8. A los productos en bruto se les añadió 1 ml de DMSO. Se diluyeron 10 µl de la solución de DMSO hasta 200 µl con DMSO para análisis de QC y la cantidad restante se purificó por HPLC prep. para proporcionar los compuestos del título.

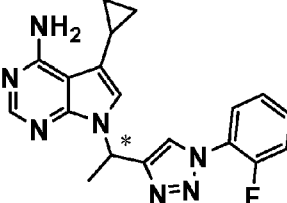
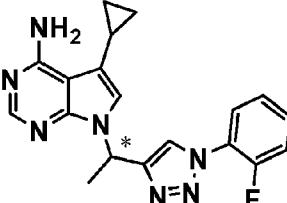
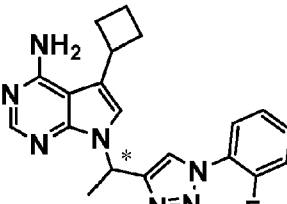
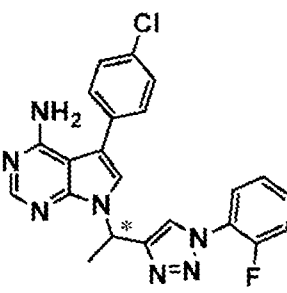
Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
101		Método de HPLC L2	TR [Método de HPLC M1] = 1,52 min LCMS m/z = 469,22 [MH] ⁺
102		Método de HPLC K1	TR [Método de HPLC M1] = 1,58 min LCMS m/z = 458,2 [MH] ⁺
103		Método de HPLC L2	TR [Método de HPLC M1] = 1,49 min LCMS m/z = 440,28 [MH] ⁺
104		Método de HPLC K1	TR [Método de HPLC M1] = 1,65 min LCMS m/z = 442,18 [MH] ⁺
105		Método de HPLC K1	TR [Método de HPLC M1] = 1,6 min LCMS m/z = 443,2 [MH] ⁺
106		Método de HPLC K1	TR [Método de HPLC M1] = 1,49 min LCMS m/z = 457,12 [MH] ⁺

(continuación)

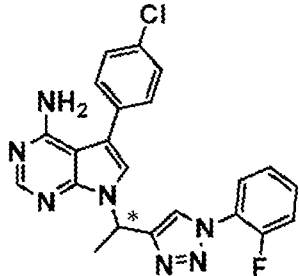
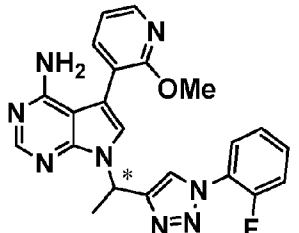
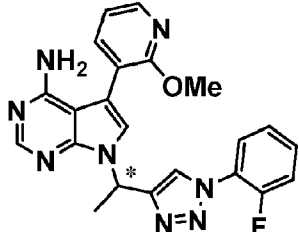
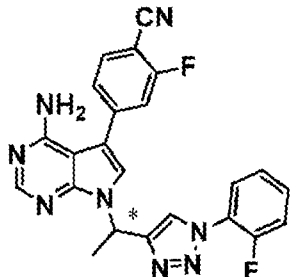
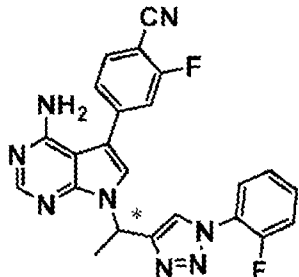
Ej. N.º	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
107		Método de HPLC L2	TR [Método de HPLC M1] = 1,68 min LCMS m/z = 484,13 [MH] ⁺

Ejemplos 108 a 182

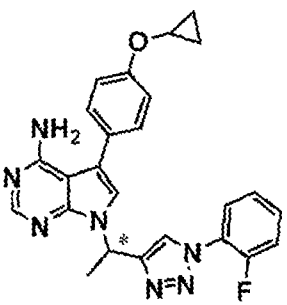
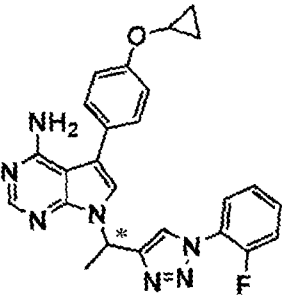
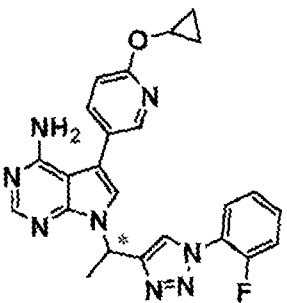
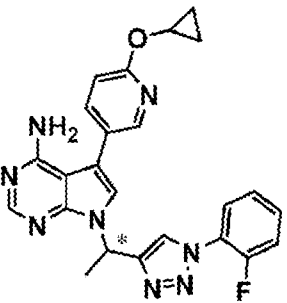
- 5 Los siguientes ejemplos se obtuvieron a partir del compuesto racémico apropiado usando las condiciones de HPLC o SFC quiral descritas.

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
108	 Enantiómero 1	Método de SFC A7; 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 238)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,52-0,58 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,58 (s a, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS m/z = 364,4 [MH] ⁺ ; TR [Método de SFC A8] = 4,338 min
109	 Enantiómero 2	Método de SFC A7; 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 238)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,52-0,58 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,58 (s a, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS m/z = 364,4 [MH] ⁺ ; TR [Método de SFC A8] = 4,645 min
110	 Enantiómero 2	Método de SFC A9; 5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 247)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,91-1,95 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 8H), 2,33-2,42 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,26 (s, 1H). LCMS m/z = 378,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de SFC A8] = 5,199 min
111	 Enantiómero 1	Método de SFC A1; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 58)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 2,12 (d, 3H), 5,48 (s a, 2H), 6,48 (m, 1H), 7,35-7,60 (m, 8H), 7,98 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS m/z = 434,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -51,12°; TR [Método de SFC A2] = 6,350 min

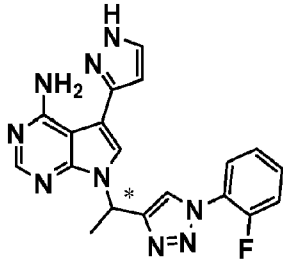
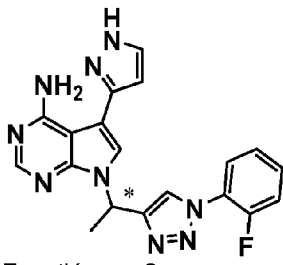
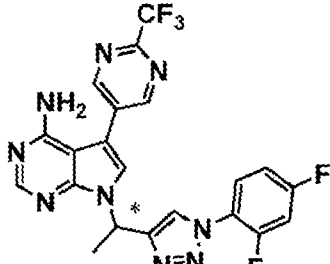
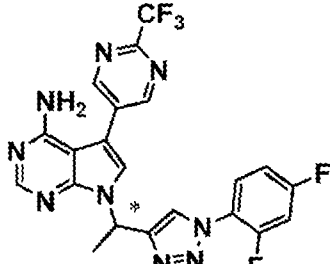
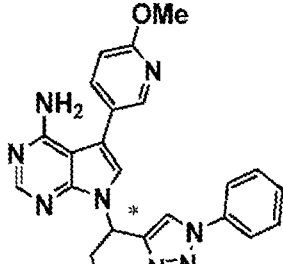
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
112	 Enantiómero 2	Método de SFC A1; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 58)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 2,12 (d, 3H), 5,49 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 7,32-7,60 (m, 8H), 7,98 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +48,3°; TR [Método de SFC A2] = 6,884 min
113	 Enantiómero 1	Método de SFC B1; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxi piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 215)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,90 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,04 (s a, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -27,9°; TR [Método de SFC B2] = 5,598 min
114	 Enantiómero 2	Método de SFC B1; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxi piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 215)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,90 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,04 (s a, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +32,6°; TR [Método de SFC B2] = 5,775 min
115	 Enantiómero 1	Método de SFC A1; 4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 239)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,95 (d, 3H), 6,34 (m, 1H), 6,48 (s a, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443,0 [MH] ⁺ ; TR [Método de SFC A2] = 6,451 min
116	 Enantiómero 2	Método de SFC A1; 4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 239)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,95 (d, 3H), 6,34 (m, 1H), 6,48 (s a, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443,0 [MH] ⁺ ; TR [Método de SFC A2] = 7,408 min

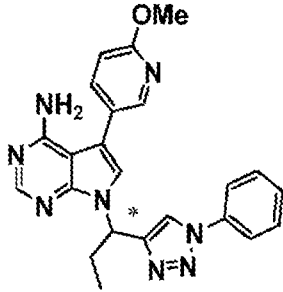
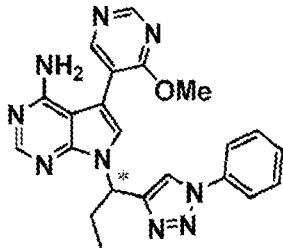
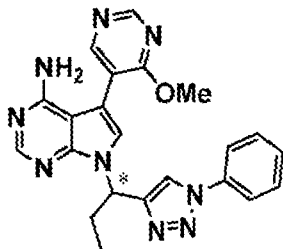
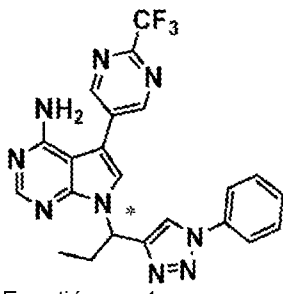
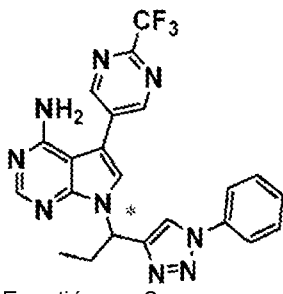
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
117	 Enantiomer 1	Método de SFC C1 5-[4-(Ciclopropiloxi) fenil]-7-{1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo [2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 212)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,32 (c, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456,5 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +48,8°; TR [Método de SFC C2] = 6,871 min
118	 Enantiomer 2	Método de SFC C1 5-[4-(Ciclopropiloxi) fenil]-7-{1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo [2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 212)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,32 (c, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456,5 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -42,9°; TR [Método de SFC C2] = 7,555 min
119	 Enantiómero 1	Método de SFC A3; 5-[4-(Ciclopropiloxi) piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 213)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,69 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,18 (s a, 2H), 6,32 (c, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -48,8°; TR [Método de SFC A5] = 5,808 min
120	 Enantiómero 2	Método de SFC A3; 5-[4-(Ciclopropiloxi) piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 213)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,69 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,18 (s a, 2H), 6,32 (c, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +50,1°; TR [Método de SFC A5] = 6,269 min

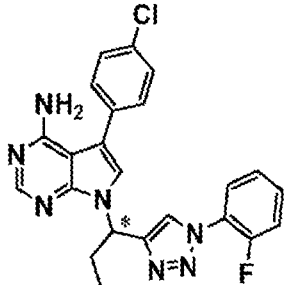
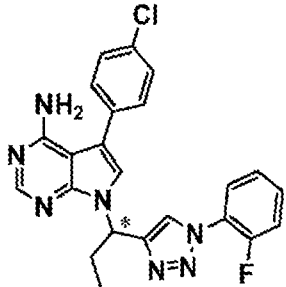
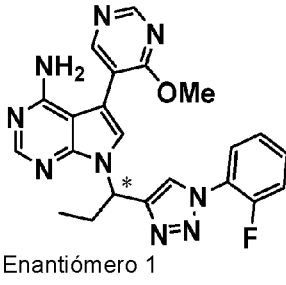
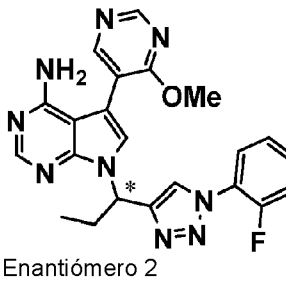
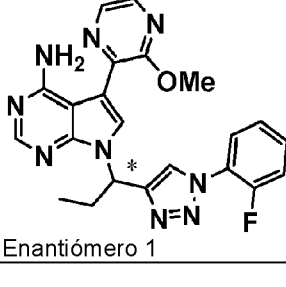
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
121	 Enantiómero 1	Método de HPLC F1; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 218)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 1,96 (d, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC F3] = 6,657 min
122	 Enantiómero 2	Método de HPLC F1; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 218)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 1,96 (d, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC F3] = 11,212 min
123	 Enantiómero 1	Método de HPLC C20B; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 217)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,97 (d, 3H), 6,37 (c, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,54-7,70 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C5] = 2,711 min
124	 Enantiómero 2	Método de HPLC C20B; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 217)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,97 (d, 3H), 6,36 (c, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C5] = 3,982 min
125	 Enantiómero 1	Método de HPLC B4; 5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 220)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 6,06 (t, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 4,530 min

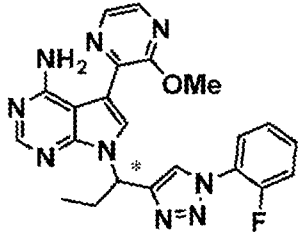
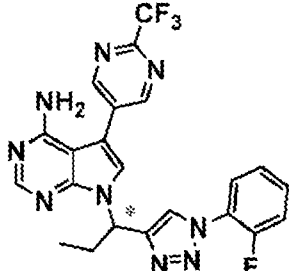
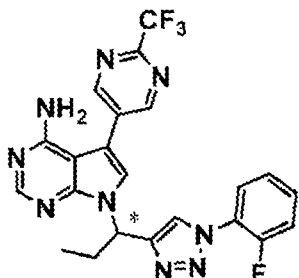
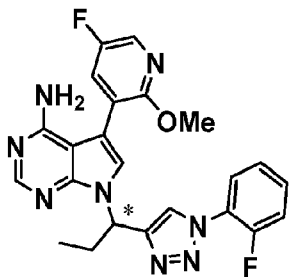
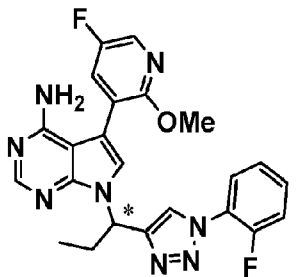
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
126	 Enantiómero 2	Método de HPLC B4; 5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 220)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 6,08 (t, 1H), 6,18 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 9,460 min
127	 Enantiómero 1	Método de SFC C4; 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 248)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,18 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -21,8°; TR [Método de SFC C2] = 6,113 min
128	 Enantiómero 2	Método de SFC C4; 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 248)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +23,6°; TR [Método de SFC C2] = 6,382 min
129	 Enantiómero 1	Método de HPLC B4; 7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 219)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,87 (t, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC E2] = 10,002 min
130	 Enantiómero 2	Método de HPLC B4; 7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 219)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,86 (t, 3H), 2,33-2,43 (m, 2H), 6,11 (t, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 8,29 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC E2] = 12,342 min

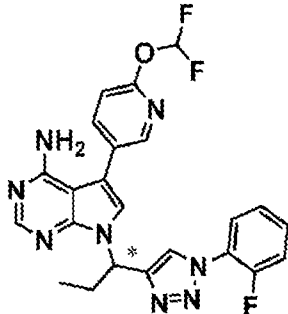
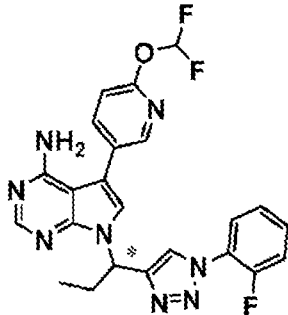
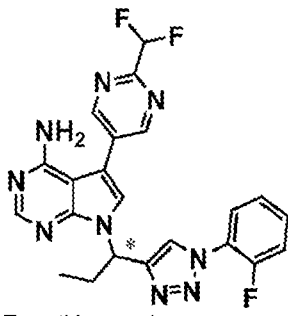
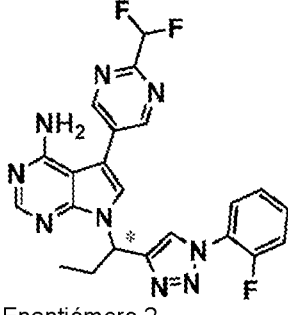
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
131	 Enantiómero 1	Método de SFC A7; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 211)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,18 (s a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de SFC A8] = 6,274 min
132	 Enantiómero 2	Método de SFC A7; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 211)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,18 (s a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +53,2°; TR [Método de SFC A8] = 7,088 min
133	 Enantiómero 1	Método de SFC B4; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 244)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,12 (t, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = - 18,2°; TR [Método de SFC B2] = 5,194 min
134	 Enantiómero 2	Método de SFC B4; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 244)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,12 (t, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +20,6 °; TR [Método de SFC B2] = 5,597 min
135	 Enantiómero 1	Método de SFC D1; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 251)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = - 98,9°; TR [Método de SFC D2] = 8,390 minutos

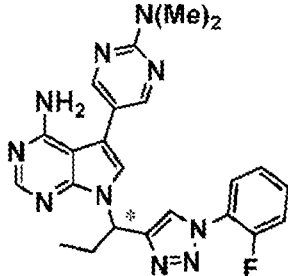
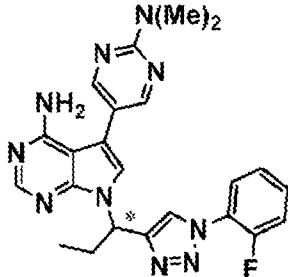
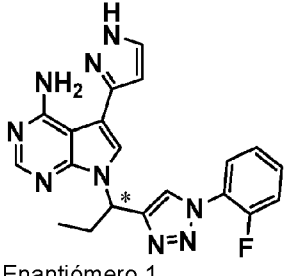
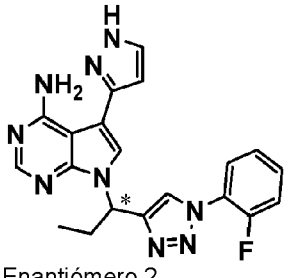
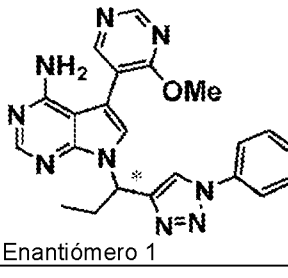
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
136	 Enantiómero 2	Método de SFC D1; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 251)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +87,6°; TR [Método de SFC D2] = 9,059 min
137	 Enantiómero 1	Método de SFC C29; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 224)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,66 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C6] = 3,893 min
138	 Enantiómero 2	Método de SFC C29; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 224)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,66 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C6] = 5,176 min
139	 Enantiómero 1	Método de SFC C5; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 223)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,24 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 4H), 7,85 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +37,1°; TR [Método de SFC C2] = 2,90 min
140	 Enantiómero 2	Método de SFC C5; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 223)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,24 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 4H), 7,85 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -33,7°; TR [Método de SFC C2] = 3,19 min

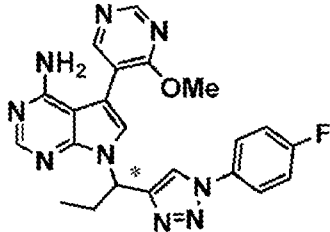
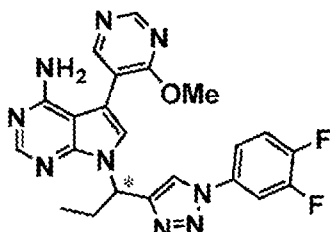
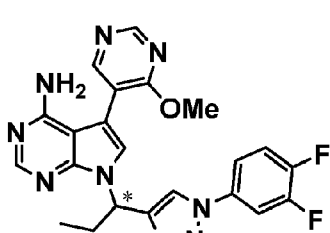
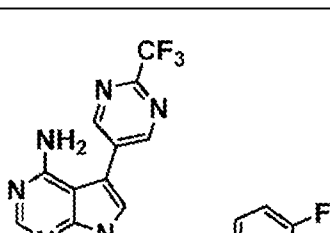
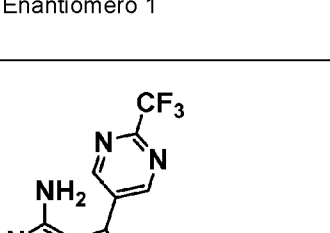
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
141	 Enantiómero 1	Método de SFC B4; 5-[6-(Difluorometoxi) piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 240)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -31,7°; TR [Método de SFC B2] = 6,160 min
142	 Enantiómero 2	Método de SFC B4; 5-[6-(Difluorometoxi) piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 240)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +37,1°; TR [Método de SFC B2] = 7,065 min
143	 Enantiómero 1	Método de HPLC C22A; 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 221)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,60 (s a, 2H), 6,88-7,14 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C7] = 2,873 min
144	 Enantiómero 2	Método de HPLC C22A; 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 221)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,60 (s a, 2H), 6,88-7,14 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C7] = 3,931 min

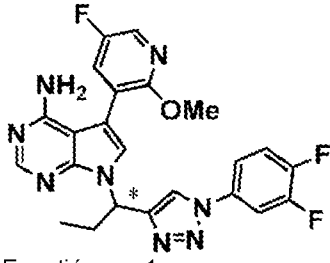
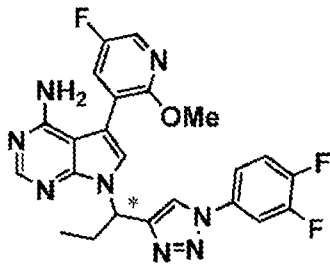
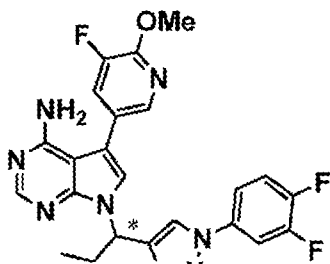
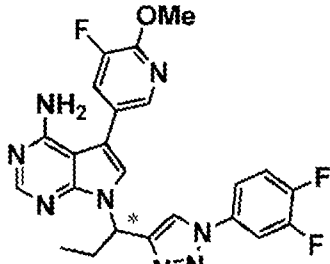
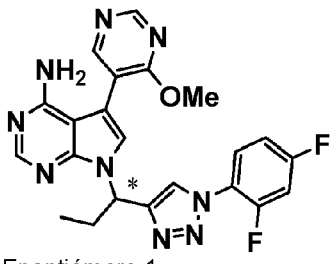
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
145	 Enantiómero 1	Método de HPLC C24A; 5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 222)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 6,08 (m, 1H), 6,24 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC A] = 1,278 min
146	 Enantiómero 2	Método de HPLC C24A; 5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 222)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,16 (s, 6H), 6,08 (m, 1H), 6,24 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC A] = 1,278 min
147	 Enantiómero 1	Método de HPLC F2; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 226)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 0,96 (t, 3H), 2,43-2,51 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC D3] = 4,538 min
148	 Enantiómero 2	Método de HPLC F2; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 226)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 0,96 (t, 3H), 2,43-2,51 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC D3] = 5,961 min
149	 Enantiómero 1	Método de SFC A4; 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 241)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,29 (s a, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446,01 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +24,1°; TR [Método de SFC A5] = 6,959 min

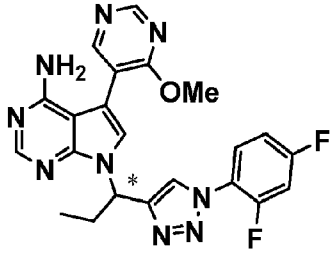
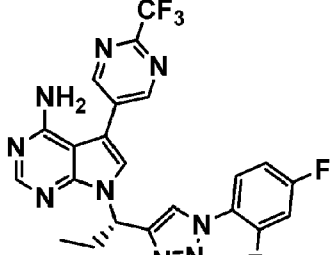
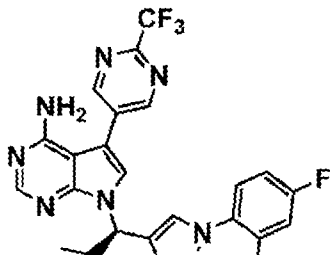
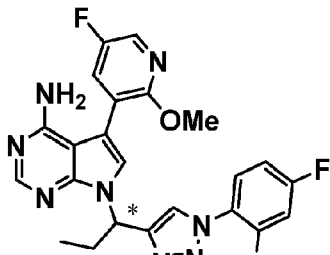
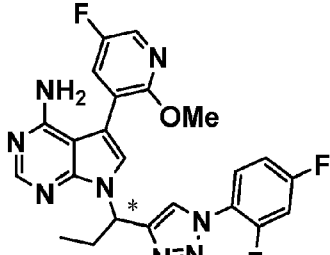
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
150	 Enantiómero 2	Método de SFC A4; 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 241)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446,01 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -23,8°; TR [Método de SFC A5] = 7,770 min
151	 Enantiómero 1	Método de SFC A3; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 245)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +28,5°
152	 Enantiómero 2	Método de SFC A3; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 245)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -22,5°
153	 Enantiómero 1	Método de HPLC G2; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 227)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,31-2,43 (m, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC G1] = 6,820 min
154	 Enantiómero 2	Método de HPLC G2; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 227)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,87 (t, 3H), 2,34-2,43 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC G1] = 9,739 min

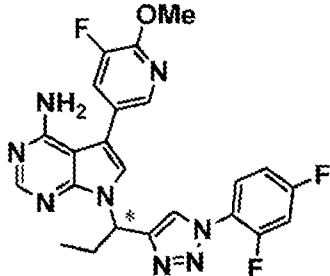
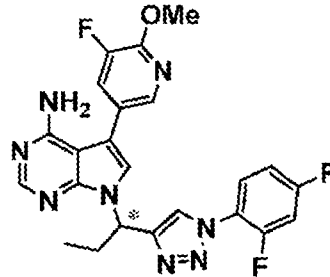
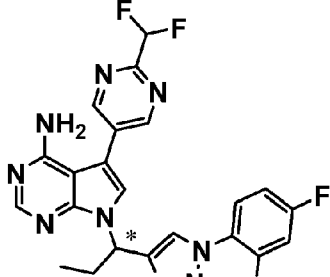
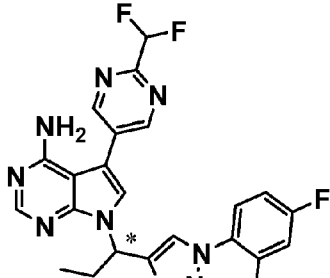
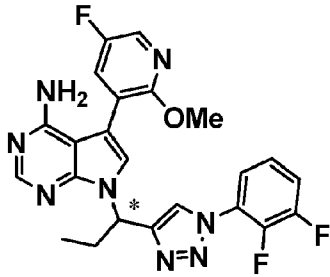
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
155	 Enantiómero 1	Método de HPLC B6; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 228)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,07 (m, 1H), 6,61 (s a, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 3,866 min
156	 Enantiómero 2	Método de HPLC B6; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 228)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,06 (m, 1H), 6,25 (s a, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 5,840 min
157	 Enantiómero 1	Método de HPLC B5; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 229)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 0,85 (t, 3H), 2,31-2,39 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,99 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 4,327 min
158	 Enantiómero 2	Método de HPLC B5; 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 229)	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 0,84 (t, 3H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 5,926 min
159	 Enantiómero 1	Método de SFC A6; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 246)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,32-2,40 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464,2 [MH] ⁺ ; [α] _D ²⁵ MeOH = +23,2 °; TR [Método de SFC A5] = 6,709 min

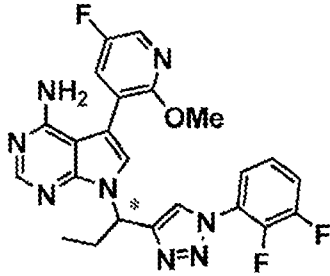
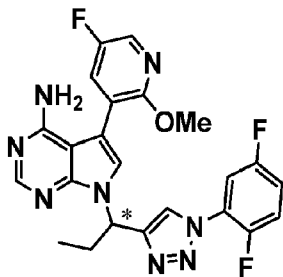
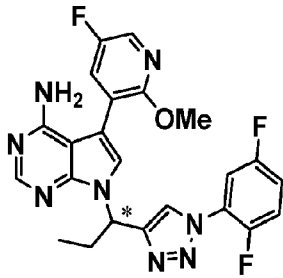
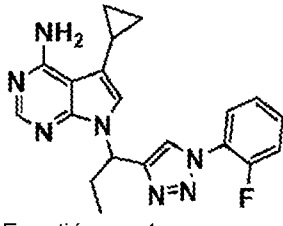
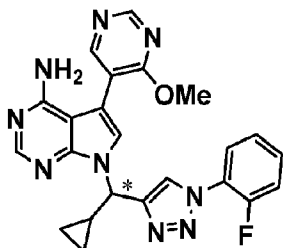
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
160	 Enantiómero 2	Método de SFC A6; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 246)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,32-2,40 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464,2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -23,5°; TR [Método de SFC A5] = 7,063 min
161	 Enantiómero 1 (Compuesto de la invención)	Método de HPLC C21; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 235)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502,0 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C9] = 4,472 min, rotación óptica (+)
162	 Enantiómero 2	Método de HPLC C21; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 235)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502,0 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C9] = 4,841 min Rotación óptica (-)
163	 Enantiómero 1	Método de HPLC B6; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 231)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,38 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,59-7,75 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B3] = 7,019 min
164	 Enantiómero 2	Método de HPLC B6; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 231)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,40 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,59-7,75 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B3] = 9,528 min

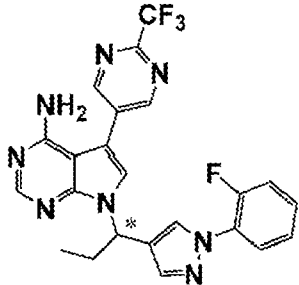
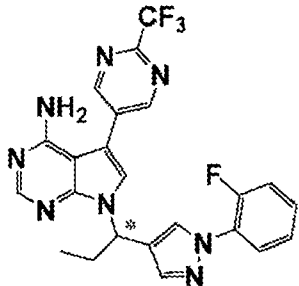
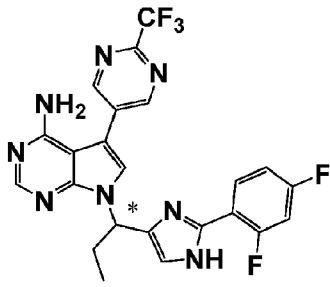
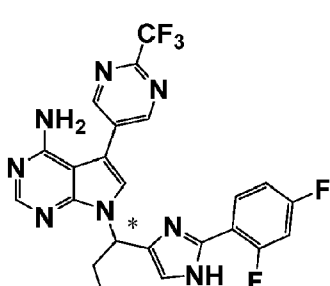
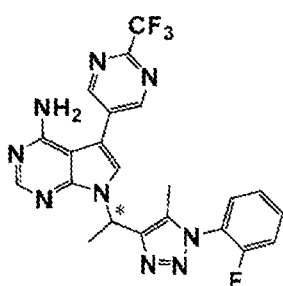
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
165	 Enantiómero 1	Método de HPLC B5; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 232)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,51 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 4,230 min
166	 Enantiómero 2	Método de HPLC B5; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 232)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,51 (s a, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC B2] = 10,052 min
167	 Enantiómero 1	Método de HPLC F8; 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 230)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,87 (t, 3H), 2,38-2,42 (m, 2H), 6,15 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C5] = 3,056 min
168	 Enantiómero 2	Método de HPLC F8; 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 230)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,85 (t, 3H), 2,37-2,42 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 6,79 (s a, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C5] = 4,166 min
169	 Enantiómero 1	Método de HPLC C30; 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 233)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,40 (s a, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C10] = 2,190 min

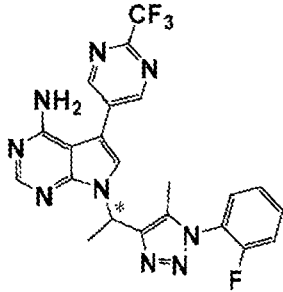
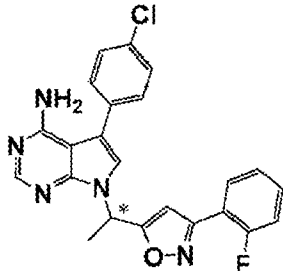
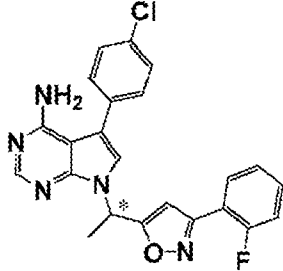
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
170	 Enantiómero 2	Método de HPLC C30; 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 233)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,30 (s a, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C10] = 2,511 min
171	 Enantiómero 1	Método de HPLC C30; 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 234)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,30 (s a, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C10] = 2,214 min
172	 Enantiómero 2	Método de HPLC C30; 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 234)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,84 (t, 3H), 2,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,30 (s a, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,1 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C10] = 2,570 min
173	 Enantiómero 1	Método de SFC C3; 5-Ciclopopil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 236)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,54 (m, 2H), 0,76-0,85 (m, 6H), 2,20-2,33 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 6,60 (s a, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378,4 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = - 26,0°; TR [Método de SFC C2] = 5,618 min
174	 Enantiómero 1	Método de SFC D4; 7-{Ciclopopil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 243)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 458,1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +29,5°; TR [Método de SFC D2] = 8,319 min

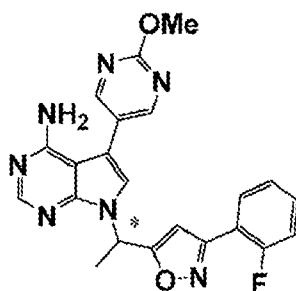
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
175	 Enantiómero 1	Método de HPLC C33; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 271)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,83 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 5,92 (t, 1H), 6,63 (s a, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C12] = 3,70 min
176	 Enantiómero 2	Método de HPLC C33; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 271)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,83 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 5,92 (t, 1H), 6,63 (s a, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C12] = 4,460 min
177	 Enantiómero 1	Método de HPLC C20B; 7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 276)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,82 (t, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,59 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 12,22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C2] = 2,994 min
178	 Enantiómero 2	Método de HPLC C20B; 7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 276)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,82 (t, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,59 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 12,22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC C2] = 3,524 min
179	 Enantiómero 1	Método de HPLC C34; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 273)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,98 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 6,31 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC F5] = 3,796 min

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Método de separación Material de partida	Datos analíticos
180	 Enantiómero 2	Método de HPLC C34 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 273)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,98 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 6,31 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,2 [MH] ⁺ ; TR [Método de HPLC F5] = 4,868 min
181	 Enantiómero 1	Método de SFC C1; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 258)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,01 (d, 3H), 5,18 (s a, 2H), 6,46 (c, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,48 (s, 4H), 7,95 (t, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +23,3°; TR [Método de SFC C2] = 2,90 min
182	 Enantiómero 2	Método de SFC C1; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 258)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): 2,01 (d, 3H), 5,18 (s a, 2H), 6,46 (c, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,48 (s, 4H), 7,95 (t, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434,3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -22,3°

Ejemplos 183 y 184: 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómeros 1 y 2



5

A una solución agitada de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59, 1 g, 2,226 mmol) en EtOH:H₂O (30 ml, 4:1) se le añadieron ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (0,514 g, 3,34 mmol) y Na₂CO₃ (0,944 g, 8,904 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 15 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,154 g, 0,134 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla enfriada se concentró a sequedad al vacío, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este se combinó con el producto de una reacción paralela (210 mg).

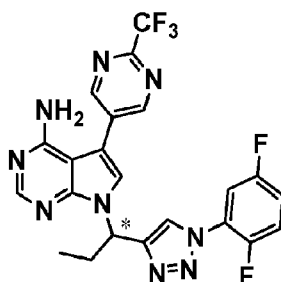
15

El producto se purificó por el método de SFC quiral A7, para proporcionar el Ejemplo 183, enantiómero 1, (-) 7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (238,5 mg). ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6): 1,95 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (c, 1H), 6,46 (s a, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,63 (s, 2H). LCMS m/z = 432,3 [MH]⁺; TR [Método de SFC A8] = 7,434 min; $[\alpha]_D$ MeOH = -11,7°.

- 5 La elución adicional proporcionó el Ejemplo 184, enantiómero 2, (+) 7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (323,8 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,95 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (c, 1H), 6,46 (s a, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,63 (s, 2H). LCMS m/z = 432,3 [MH]⁺; TR [Método de SFC A8] = 8,212 min; $[\alpha]_D$ MeOH = +12,6°.

- 10 Ejemplos 185 y 186: 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómeros 1 y 2



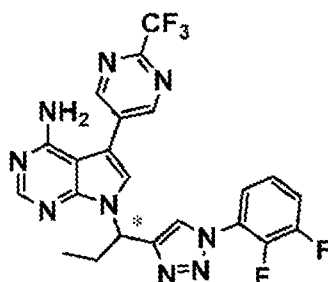
- 15 Etapa 1: A una solución de 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 49, 400 mg, 0,83 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) en una atmósfera de N₂, se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (250 mg, 0,91 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (61 mg, 0,08 mmol), K₂CO₃ (344 mg, 2,49 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (125 mg, 30 %).

- 20 Etapa 2: El producto racémico se purificó adicionalmente por HPLC quiral usando el método C31 para proporcionar 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1, Ejemplo 185, en forma de un sólido de color blanco (77 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,78 (s a, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS m/z = 502,1 [MH]⁺ TR [Método de HPLC C10] = 2,318 min.

- 30 La elución adicional proporcionó el enantiómero 2, Ejemplo 186, en forma de un sólido de color blanco, (46 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,84 (s a, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS m/z = 502,1 [MH]⁺ TR [Método de HPLC C10] = 2,871 min.

Ejemplos 187 y 188: 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, Enantiómeros 1 y 2

35



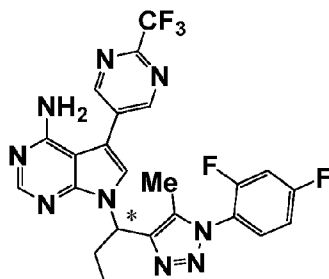
- 40 Etapa 1: Se preparó 7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina a partir de 7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 50) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 185/186.

- 45 Etapa 2: El compuesto de la Etapa 1 se purificó por el método de HPLC quiral F9, para proporcionar 7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1 ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 6,72 (s a, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS m/z = 502,1 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C10] = 2,311 min.

y enantiómero 2; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 6,72 (s, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS m/z = 502,1 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC C10] = 2,843 min

5

Ejemplos 189 y 190: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1 y 2



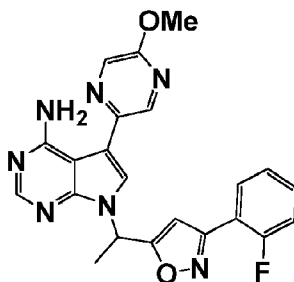
10

A una solución de N'-(7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 9, 2,8 g, 4,92 mmol) en dioxano se le añadió NH_4OH (25 ml) y el tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en forma de un sólido de color blanco (1,9 g, 75 %). El sólido se separó por HPLC usando una columna CHIRALPAK IC para proporcionar el enantiómero 1 (700 mg, 36 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 0,87 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 6,01 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,98 (s, 2H). LCMS m/z = 516,2 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC C13] = 2,297 min;

20

La elución adicional proporcionó el enantiómero 2 (725 mg, 38 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 0,87 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 6,01 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,98 (s, 2H). LCMS m/z = 516,2 $[\text{MH}]^+$; TR [Método de HPLC C13] = 3,405 min.

25 Ejemplo 191: 7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(5-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

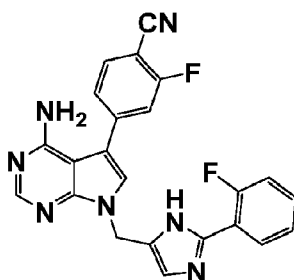


30

Una solución agitada de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59, 100 mg, 0,226 mmol), 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina (105 mg, 0,445 mmol) y K_3PO_4 (189 mg, 0,89 mmol) en dioxano:agua (2,5 ml, 4:1) se desgasificó con N_2 durante 30 min. A esto se le añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20,38 mg, 0,022 mmol) seguido de SPhos (18,25 mg, 0,045 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min más y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y el agua se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (0:100-1:10) seguido de TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (18,5 mg, 19,3 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,98 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,33 (c, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,56 (c, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,89 (s, 1H). LCMS m/z = 432,2 $[\text{MH}]^+$

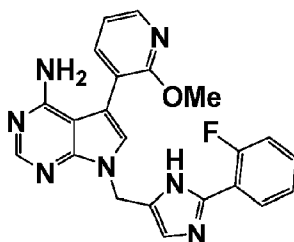
40

Ejemplo 192: 4-(4-Amino-7-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo



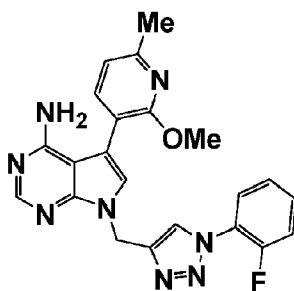
Una solución agitada de 7-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 58, 100 mg, 0,23 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (76,76 mg, 0,46 mmol) y Na_2CO_3 (97,47 mg, 0,92 mmol) en EtOH:agua (4:1, 5 ml) se desgasificó con N_2 durante 30 min. A esto se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15,9 mg, 0,014 mmol) y la suspensión de color pardo resultante se calentó a 110 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (0:100-1:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (24 mg, 24,4 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4): 5,58 (s, 2H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,93 (t, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,40 (s, 1H). LCMS m/z = 428 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 193: 7-[[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



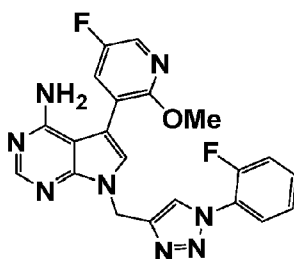
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (235 mg, 41 %) de una manera análoga al Ejemplo 192 usando 7-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 68, 500 mg, 1,15 mmol) y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (352 mg, 2,3 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4): 3,92 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,40 (c, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,12-8,22 (m, 3H). LCMS m/z = 416 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 194: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



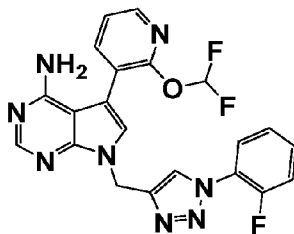
Una solución agitada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 150 mg, 0,345 mmol) en EtOH:agua (4:1, 3 ml), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (86,32 mg, 0,517 mmol) y Na_2CO_3 (146,14 mg, 1,37 mmol) se desgasificó con Ar durante 15 minutos y se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39,8 mg, 0,034 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (26 mg, 15 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,44 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,00 (s a, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,51-7,61 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). LCMS m/z = 431 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 195: 5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



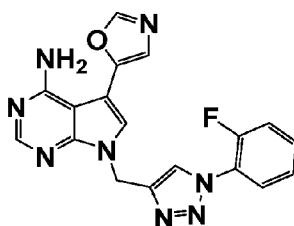
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 194 usando 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 140) y se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 20,8 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,85 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,23 (s a, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,47-7,63 (m, 4H), 7,81 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). LCMS *m/z* = 435 [MH]⁺

Ejemplo 196: 5-[2-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



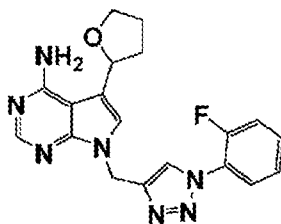
Una solución agitada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 100 mg, 0,23 mmol), 2-(difluorometoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (155 mg, 0,575 mmol) y Cs₂CO₃ (299,7 mg, 0,92 mmol) en DMF:agua (4:1, 10 ml) se desgasificó con Ar durante 15 min. Se añadió PdCl₂(dppf).DCM (37,5 mg, 0,046 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida y TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12,5 mg, 12,02 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,59 (s, 2H), 6,22 (s a, 2H), 7,32-7,90 (m, 8H), 8,19 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,61 (m, 1H). LCMS *m/z* = 453 [MH]⁺

Ejemplo 197: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



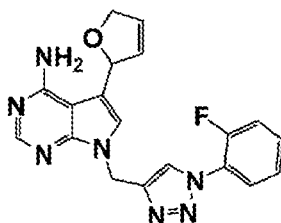
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 11,6 %) de una manera análoga al Ejemplo 196 usando 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 150 mg, 0,345 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (168,1 mg, 0,862 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,62 (s, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,40 (d, 1H). LCMS *m/z* = 377,0 [MH]⁺

Ejemplo 198: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(tetrahidrofurano-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



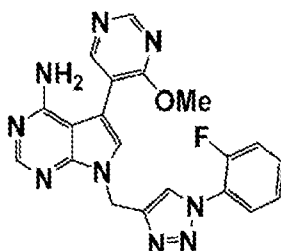
A una solución agitada de 5-(2,5-dihidrofuran-2-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 199, 40 mg, 0,106 mmol) en MeOH (2,0 ml) se le añadió Pd al 50 % de humedad/C (20,0 mg) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 32 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,24 (s, 1H), 1,87-2,23 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,79 (s a, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS *m/z* = 380 [MH]⁺

Ejemplo 199: 5-(2,5-Dihidrofuran-2-il)-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución desgasificada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 2,0 g, 4,59 mmol) se le añadieron Bu₄NCl (1,59 g, 5,74 mmol), NaOAc (1,31 g, 13,78 mmol), 2,3-dihidrofurano (3,47 ml, 45,95 mmol) y Pd(OAc)₂ (1,03 g, 4,59 mmol). La desgasificación se interrumpió durante 15 min y la mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice seguido de HPLC prep., para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (80 mg, 4,6 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 4,67 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,02 (s a, 1H), 6,22 (m, 2H), 6,67 (s a, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378 [MH]⁺

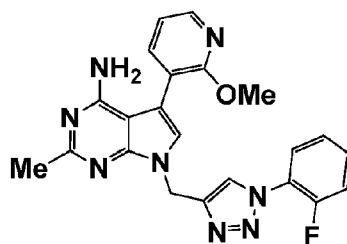
Ejemplo 200: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución desgasificada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 2 g, 4,56 mmol) en MeCN:H₂O (80 ml, 4:1) se le añadió ácido (4-metoxipirimidin-5-il)borónico (1,19 g, 5,055 mmol) seguido de CsF (3,49 g, 23,0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 15 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,69 g, 0,597 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de trituración con DCM-éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,5 g, 78 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,93 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 418 [MH]⁺

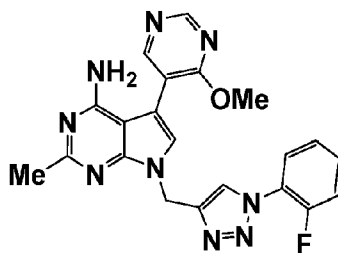
Ejemplo 201: No se preparó el Ejemplo 201.

Ejemplo 202: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



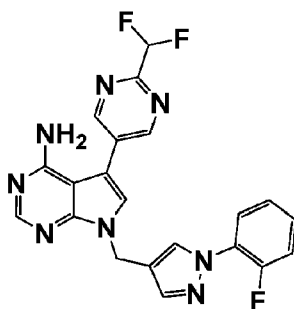
A una solución agitada de 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-5-yodo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 54, 150,0 mg, 0,334 mmol) en EtOH-agua (4:1) (8,0 ml) se le añadieron 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (153,2 mg, 1,002 mmol) y Na₂CO₃ (106,16 mg, 1,002 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 15 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (38,6 mg, 0,033 mmol) y se desgasificó con Ar durante 5 min y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® mediante lavado con MeOH al 5 %/DCM. Los productos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El sólido se trituró con Et₂O y se purificó por TLC prep. (MeOH al 3 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45,0 mg, 31,31 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) 2,53 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H). LCMS *m/z* = 431 [MH]⁺

Ejemplo 203: 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



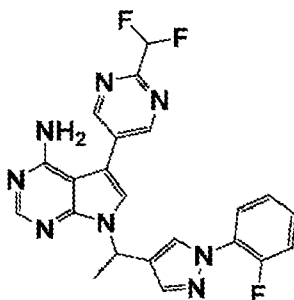
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (32,19 mg, 16,8 %) de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 202 usando 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-5-yodo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 54, 200,0 mg, 0,445 mmol) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (94 mg, 0,49 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 2,60 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 432 [MH]⁺

Ejemplo 204: 5-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



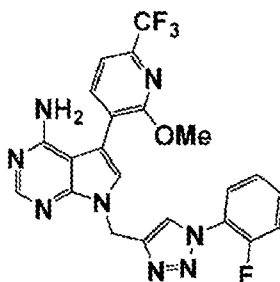
A una solución de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 55, 375 mg, 0,86 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron, en una atmósfera de N₂, ácido 2-(difluorometil)pirimidin-5-ilborónico (0,3 g, 1,73 mmol), una solución de Na₂CO₃ (5 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0,086 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas y a continuación se añadió agua a la mezcla enfriada. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (40 ml x 2) y los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para dar el compuesto del título (200 mg, 58 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 5,38 (s, 2H), 6,59 (s a, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,33-7,50 (m, 3H), 7,74 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,98 (s, 2H). LCMS *m/z* = 437,1 [MH]

Ejemplo 205: 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



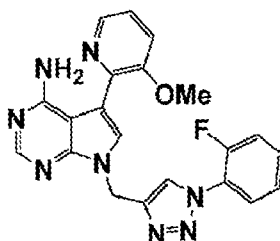
- 5 A una solución de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 56, 360 mg, 0,80 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron ácido 2-(difluorometil)pirimidin-5-ilborónico (279 mg, 1,60 mmol), una solución de Na₂CO₃ (8 ml). Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (59 mg, 0,08 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante una noche, se enfrió y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título (300 mg, 70 %).
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,88 (d, 3H), 6,17 (c, 1H), 6,53 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,26 (m, 2H), 8,99 (s, 2H). LCMS *m/z* = 451,2 [MH]⁺

Ejemplo 206: 7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 20 A una solución desgasificada y agitada de 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 100,0 mg, 0,229 mmol) en MeCN/agua (8,0 ml) se le añadieron ácido 2-metoxi-6-trifluorometilpiridin-3-borónico (65,6 mg, 0,298 mmol), CsF (138,5 mg, 0,917 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (26,5 mg, 0,023 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min más. La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h, se añadió más cantidad de ácido 2-metoxi-6-trifluorometilpiridin-3-borónico (0,5 equiv.) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa repetida (EtOAc al 70 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (13,0 mg, 11,7 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4,03 (s, 3H), 5,04 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 7,26-7,50 (m, 6H), 7,72 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 485 [MH]⁺

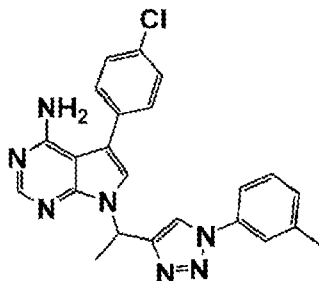
Ejemplo 207: 7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(3-metoxipiridin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 35 A una solución agitada de 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 200 mg, 0,46 mmol) y 3-metoxi-2-(tributylestannil)piridina (845,8 mg, 2,298 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió LiCl seco (58,4 mg, 1,379 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 15 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida seguido de HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11,5 mg,

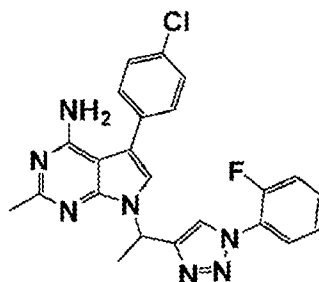
6 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 3,98 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,80 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,95 (s a, 1H). LCMS m/z = 417 [MH] $^+$

Ejemplo 208: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



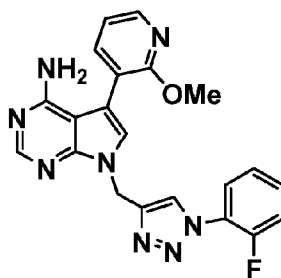
A una solución desgasificada de 7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 77, 50 mg, 0,30 mmol), se le añadió una sol. 0,5(M) de 3-metilfenilazida (0,58 ml, 0,286 mmol) en t-butil éter, DIPEA (0,27 ml, 2,9 mmol) en t-BuOH:tolueno (4:1, 5 ml) y CuI (16 mg, 0,145 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla enfriada se filtró a través de una capa de Celite®, el filtrado se diluyó con EtOAc (70 ml), se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12,4 mg, 17 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) 2,00 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,29-6,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,60 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,51 (s, 1H). LCMS m/z = 430,0 [MH] $^+$

Ejemplo 209: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se suspendieron N'-[7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida (Preparación 13, 175 mg, 0,48 mmol), 2-fluorofenil azida (104 mg, 0,72 mmol), CuI (50,6 mg, 0,263 mmol) y DIPEA (0,84 ml, 4,8 mmol) en t-BuOH (1 ml) y tolueno (4 ml) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc: Heptano (70:100 a 100:0). El producto se trató con TFA seguido de hidróxido de amoníaco, a continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, en forma de un sólido (130 mg, 60 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 1,85 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 6,09 (s a, 2H), 6,33 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 6H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,64 (m, 1H). LCMS m/z = 448,1 [MH] $^+$

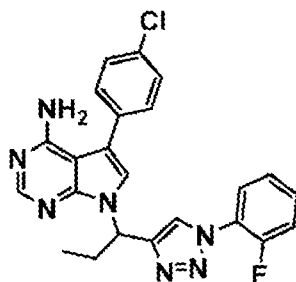
Ejemplo 210: 7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una suspensión agitada de 7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41, 60 g, 0,137 mol), ácido (2-metoxi-piridin-3-il) borónico (31,6 g, 0,206 mol) y Na_2CO_3 (58,4 g,

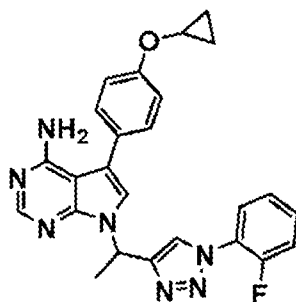
0,551 mol) en EtOH: agua (750 ml, 4:1) se desgasificó en una atmósfera de N₂ durante 30 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (15,97 g, 0,0137 mol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La reacción enfriada se diluyó con agua (1 l) y EtOAc (500 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml) seguido de salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH amoniaco saturado: DCM, 0:100-10:100, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 g, 61,4 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,86 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,05 (s a, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,63 (s, 1H). LCMS *m/z* = 417,1 [MH]⁺

Ejemplo 211: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



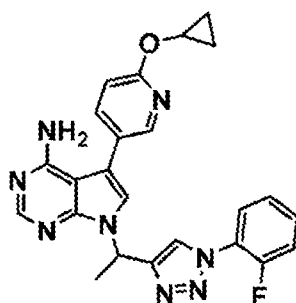
Una suspensión de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 3,0 g, 6,47 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (2,02 g, 12,9 mmol) y Na₂CO₃ (2,7 g, 25,9 mmol) en EtOH (13,5 ml) y H₂O (3,5 ml) se desgasificó con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (449 mg, 0,39 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite®, mediante lavado con MeOH al 10 %:DCM y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (1:99) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 65,5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,83 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,22-6,35 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,42-7,61 (m, 7H), 7,81 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 447,9 [MH]⁺

Ejemplo 212: 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



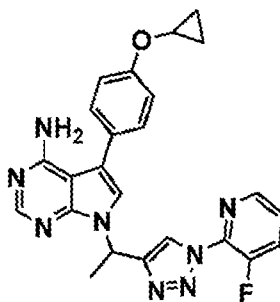
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (550 mg, 34 %), a partir de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido 4-ciclopropiloxifenilborónico, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 211. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,10 (s a, 2H), 6,32 (c, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). LCMS *m/z* = 456,0 [MH]⁺

Ejemplo 213: 5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (590 mg, 25 %) a partir de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido 6-ciclopropoxi-3-piridinil borónico siguiendo un método similar al descrito en el Ejemplo 211, excepto que se usaron 3 equiv. de ácido borónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,69 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,18 (s a, 2H), 6,32 (c, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,65 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457,1 [MH]⁺

Ejemplo 214: 5-[4-(Ciclopropoxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 37 %) a partir de 7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido 4-ciclopropoxifenilborónico, siguiendo un método análogo al descrito en el Ejemplo 211. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,67 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,95 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,12-8,19 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457,0 [MH]⁺

Ejemplos 215 a 234

Una mezcla del material de partida de yodo apropiado (1 equiv.), ácido o éster borónico (1,5-2,0 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (0,1 equiv.) y K₂CO₃ (1-3 equiv.) en dioxano:H₂O (4:1 v/v) se desgasificó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 2-4 h. La mezcla enfriada se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH para proporcionar el compuesto del título.

Ej. N.º	Estructura	Materiales de partida	Datos analíticos
215 ^{b,c}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido 2-metoxipiridin-3-borónico	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,90 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,04 (s a, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431,2 [MH] ⁺
216 ^d		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,95 (d, 3H), 6,35 (m, 1H), 6,66 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,05 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 470,1 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Materiales de partida	Datos analíticos
217		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 44) y ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 1,97 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,85-8,08 (m, 4H), 8,51 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488,2 [MH] ⁺
218 ^{d,e}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	LCMS <i>m/z</i> = 390,1 [MH] ⁺
219		5-yodo-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 51) y ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,88 (t, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H), 6,13 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,10 (s, 2H).
220		5-yodo-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 51) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,87 (t, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,12 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).
221 ^a		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,86 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 466,2 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Materiales de partida	Datos analíticos
222		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilborónico	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,83 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,22 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 4H), 7,82 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). LCMS m/z = 463,2 $[\text{MH}]^+$
223		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,83 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,22 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 4H), 7,82 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). LCMS m/z = 463,2 $[\text{MH}]^+$
224 ^d		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 0,98 (t, 3H), 2,44-2,59 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,05 (s, 2H). LCMS m/z = 484,2 $[\text{MH}]^+$
225 ^{a,c}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 0,94 (t, 3H), 2,40-2,57 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,12 (t, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). LCMS m/z = 405,2 $[\text{MH}]^+$
226 ^{d,e}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 0,96 (t, 3H), 2,46-2,62 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,11 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H). LCMS m/z = 404,1 $[\text{MH}]^+$

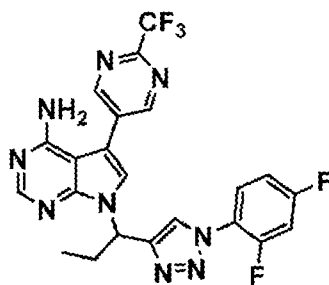
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Materiales de partida	Datos analíticos
227 ^c		7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 0,99 (t, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 6,14 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,02 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502,1 [MH] ⁺
228		7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48) y ácido 5-fluoro-2-metoxi-3-piridinilborónico	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 0,99 (t, 3H), 2,45-2,56 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,24 (t, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,1 [MH] ⁺
229		7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48) y 3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,80 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,65-7,80 (m, 6H), 8,15 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 9,00 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,2 [MH] ⁺
230		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Preparación 139)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) 0,87 (t, 3H), 2,38-2,45 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,91-7,18 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,67-7,88 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484,2 [MH] ⁺
231		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y ácido 5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil borónico	¹ H RMN (400 MHz, MeOD-d ₄) 0,99 (t, 3H), 2,48-2,56 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,26 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481,1 [MH] ⁺

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Materiales de partida	Datos analíticos
232		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y 3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	
233		7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 50) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	LCMS m/z = 481,2 [MH] ⁺
234		7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 49) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	LCMS m/z = 481,1 [MH] ⁺
^a Se usó DMF como disolvente de reacción, ^b se usó Cs ₂ CO ₃ en lugar de K ₂ CO ₃ , ^c se usó PdCl ₂ (dppf).DCM en lugar de Pd(dppf)Cl ₂ , ^d se usó Na ₂ CO ₃ como base, ^e se usó DMF/agua (5:1 v/v) como disolvente de reacción			

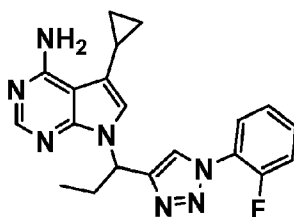
Ejemplo 235: 7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



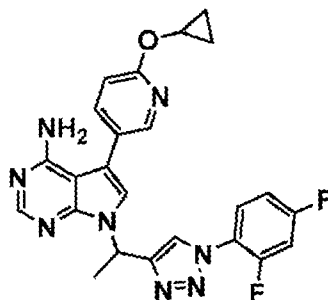
5

A una solución de 7-(1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46, 55 g, 114,33 mmol) en dioxano (1100 ml) y H₂O (275 ml) se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (37,6 g, 137,2 mmol), Na₂CO₃ (36,3 g, 343 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13,2 g, 11,43 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 10 h en una atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (usando éter de pet.: EtOAc = 1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32,8 g, 57 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,86 (t, 3H), 2,35-2,43 (m, 2H), 6,13 (t, 1H), 6,67 (s a, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS m/z = 502,1 [MH]⁺

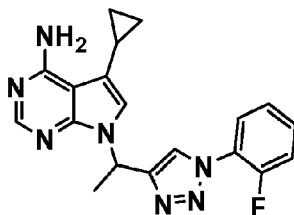
15

Ejemplo 236: 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 2,0 g, 4,32 mmol) y K_3PO_4 (4,58 g, 21,59 mmol) en dioxano:H₂O (2:1, 60 ml) se le añadió ácido ciclopropil borónico (927 mg, 1,79 mmol) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de Ar. Se añadió $PdCl_2(dppf)_2$.DCM (705 mg, 0,86 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó dos veces por TLC prep. eluyendo con MeOH:DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (250 mg, 15,34 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) 0,64 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 5H), 1,98 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378,4 [MH]⁺

Ejemplo 237: 5-(6-Ciclopropoxipiridin-3-il)-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina

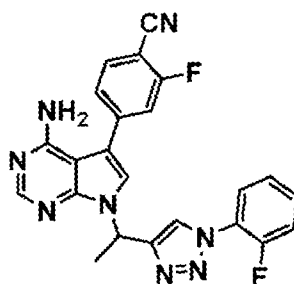
A una solución de 7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 44, 1 g, 2,14 mmol) en dioxano (20 ml) y H₂O (5 ml) se le añadieron ácido 6-ciclopropoxipiridin-3-ilborónico (462 mg, 2,57 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (247 mg, 0,214 mmol) y Na_2CO_3 (680 mg, 6,42 mmol) en una atmósfera de N₂ y la reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (15:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg 49 %). LCMS *m/z* = 475,1 [MH]⁺

Ejemplo 238: 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una suspensión de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42, 36,1 g, 80,4 mmol), ácido ciclopropil borónico (14,2 g, 161 mmol), S-Phos (13,5 g, 32,2 mmol) y K_3PO_4 (68,2 g, 321 mmol) en dioxano(220 ml) y H₂O (110 ml) se desgasificó con N₂ durante 30 min. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (14,7 mmol, 16,1 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc (800 ml) y agua (600 ml), la mezcla se filtró a través de Celite® y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona:DCM (30:70 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (6,74 g, 23 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 0,51-0,57 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,15 (c, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). LCMS *m/z* = 364,24 [MH]⁺

Ejemplo 239:
fluorobenzonitrilo

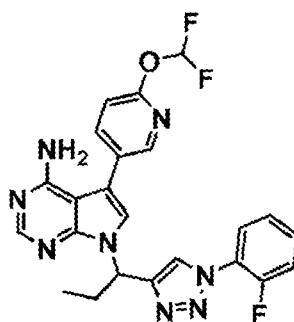
4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-



A una solución agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42, 1,5 g, 3,34 mmol) en dioxano-agua (15:7,5 ml) se le añadieron ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (1,1 g, 6,67 mmol), fosfato de potasio (2,83 g, 13,35 mmol) y S-Phos (0,274 mg, 0,668 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 15 min, se añadió Pd₂(dba)₃ (0,306 mg, 0,334 mmol), la reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min y a continuación se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hex (60:40) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (550 mg, 37,16 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) 2,02 (d, 3H), 6,36 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (s, 1H). LCMS *m/z* = 443,0 [MH]⁺

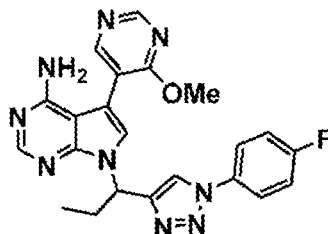
Ejemplo 240:
d]pirimidin-4-amina

5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-



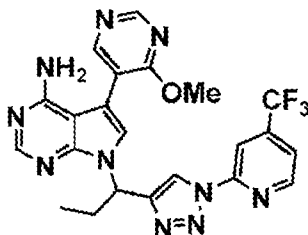
Una solución de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 470 mg, 1,0 mmol), (2-difluoro metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)piridina (385 mg, 1,4 mmol), y CsF (623 mg, 4,1 mmol) en MeCN (8 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (234 mg, 0,20 mmol) y la reacción se agitó a 75 °C durante 18 h. La reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (0:100 a 10:90). El producto se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (50:50 a 100:0) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (211 mg, 43,8 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 481,3 [MH]⁺

Ejemplo 241: 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



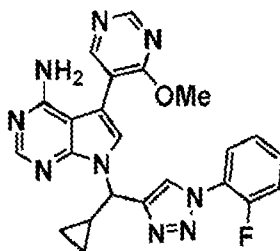
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma naranja (240,5 mg, 54 %) a partir de 7-{1-[1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 47, y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo un método análogo al descrito en el Ejemplo 240. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). LCMS *m/z* = 446,2 [MH]⁺

Ejemplo 242: 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-(1-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



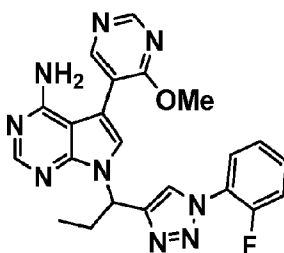
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (18 mg, 11 %) a partir de 5-yodo-7-(1-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}propil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 52) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo un método análogo al descrito en el Ejemplo 240. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,85 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,11 (c, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (m, 3H), 8,74 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). LCMS m/z = 496,8 [MH] $^+$

Ejemplo 243: 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



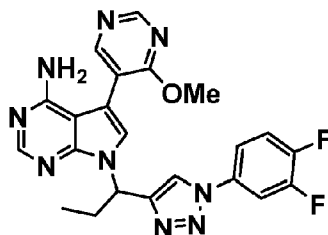
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (900 mg, 44 %) a partir de 7-{ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 53) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 240. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS m/z = 458,0 [MH] $^+$

Ejemplo 244: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



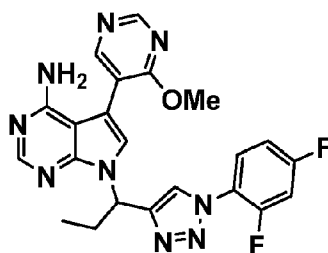
A una suspensión agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 100 g, 216,0 mmol) en MeCN:agua (4 l, 4:1) se le añadió 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (71,36 g, 302,37 mmol) y la reacción resultante se desgasificó con Ar durante 15 min. Se añadió Pd(PPh $_3$) $_4$ (24,95 g, 21,6 mmol), seguido de CsF (131,23 g, 863,9 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, a continuación con salmuera y la fase orgánica se secó (Na $_2$ SO $_4$) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc (3:97) para proporcionar un sólido de color amarillo. Este se trató con EtOAc caliente (60 °C) y carbón, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en MeCN, se agitó durante una hora, se filtró, se lavó con MTBE y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (39 g, 45 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS m/z = 445,8 [MH] $^+$

Ejemplo 245: 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



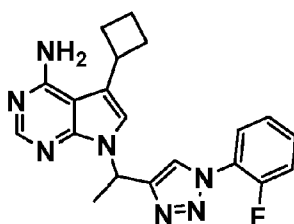
- 5 Una suspensión de 7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48, 400 mg, 0,86 mmol), 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (275 mg, 1,16 mmol) y CsF (510 mg, 3,32 mmol) en MeCN (13 ml) y H₂O (4 ml) se desgasificó en una atmósfera de N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,09 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción enfriada se vertió en agua con un poco de salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron
- 10 (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc (0:100 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma naranja (235 mg, 58,7 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). LCMS *m/z* = 465,3 [MH]⁺

Ejemplo 246: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



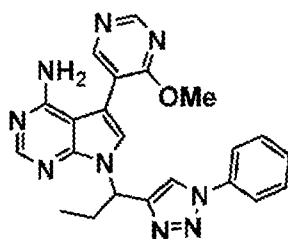
- 20 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (241,4 mg), a partir de 7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 245. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 464,2 [MH]⁺

Ejemplo 247: 5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



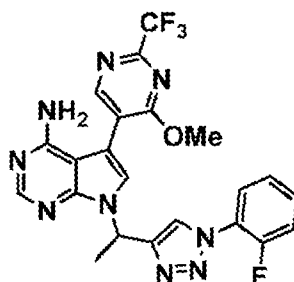
- 30 Una solución agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42, 3 g, 6,68 mmol) en THF (150 ml) se desgasificó con Ar durante 30 min. Se añadieron Pd(OAc)₂ (300 mg, 1,34 mmol), s-Phos (1,1 g, 2,67 mmol) seguido de bromuro de ciclobutil cinc (67 ml, 33,39 mmol, 0,5 M en THF) y la reacción se agitó a ta durante 6 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua
- 35 seguido de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (2,5:97,5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (800 mg, 31,75 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,91-1,95 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 8H), 2,33-2,42 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,26 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378,2 [MH]⁺

Ejemplo 248: 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



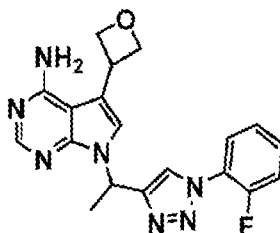
Se añadió NH_4OH ac. (66 ml) a una solución agitada de N'-[5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 6, 1 g, 2,072 mmol) en MeOH (33 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (3:97) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (530 mg, 59,55 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0,84 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,06 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H). LCMS m/z = 427,6 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 249: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



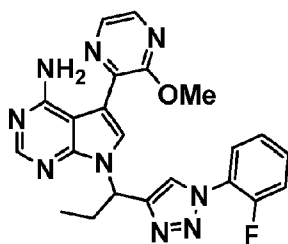
Se añadió NH_4OH acuoso al 37 % (0,4 ml) a una solución de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 36, 38 mg, 0,07 mmol) en dioxano (0,2 ml) y la reacción se calentó a 130 °C durante 45 min con irradiación con microondas. La reacción se vertió en ~10 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 37 mg de producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. en columna para proporcionar el compuesto del título (1,4 mg, 4 %). LCMS m/z = 500,0 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 250: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



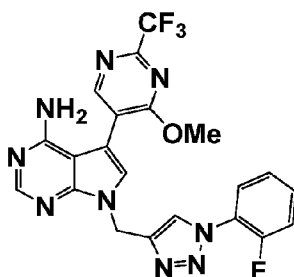
Se añadió NH_4OH ac. al 37 % (0,6 ml) a una solución de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 35, 77 mg, 0,19 mmol) en dioxano (0,3 ml) y la reacción se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 30 min. Se añadió más cantidad de NH_4OH ac. al 37 % (0,1 ml) y la reacción se calentó a 130 °C con irradiación con microondas durante 30 min más. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color naranja claro resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (5:95 a 10:90) para proporcionar el compuesto del título (32,4 mg, 44,8 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,88 (d, 3H), 4,50-4,60 (m, 3H), 5,04 (m, 2H), 6,24-6,28 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). LCMS m/z = 380,1 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 251: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se obtuvo (252 mg, 73 %) a partir de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 37), siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 250. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,86 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 6,13 (t, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). LCMS *m/z* = 446,2 [MH]⁺

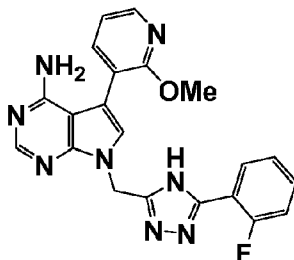
Ejemplo 252: 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Etapas 1: Una suspensión de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 64, 0,22 mmol, 100 mg), 5-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina (Preparación 141, 0,29 mmol, 74 mg) y Na₂CO₃ (0,88 mmol, 93 mg) en EtOH (4,5 ml) y H₂O (0,5 ml) se degasificó durante unos pocos minutos con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,022 mmol, 25 mg) y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió en agua y se lavó con EtOAc (2 x). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío para dar un sólido de color amarillo que se purificó usando una columna de gel de sílice de 24 g Isco Gold, gradiente de EtOAc al 10-30-50 %/DCM) para proporcionar 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina en forma de un sólido de color blanco (62,4 mg). El compuesto se usó sin purificación adicional en la Etapa 2.

Etapas 2: Se añadió NH₄OH acuoso (0,4 ml de 37 %) al producto de la Etapa 1 (0,12 mmol, 62 mg) en dioxano (0,2 ml) en un microondas vial y el vial se sometió a irradiación con microondas a 130 °C durante 30 min. Se añadieron 0,3 ml más de NH₄OH y la reacción se sometió de nuevo a las mismas condiciones: La mezcla se vertió en H₂O (20 ml) de agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad para producir un sólido de color blanquecino (47,9 mg). El sólido resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 13,7 %). LCMS *m/z* = 486,0 [MH]⁺

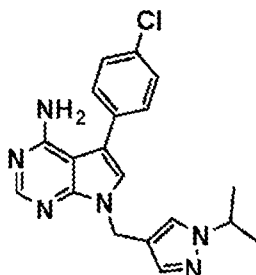
Ejemplo 253: 7-{5-(2-Fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Etapas 1: A una solución agitada de N'-(7-((5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 30, 160 mg, 0,266 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió TFA (0,408 ml, 5,324 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó, se calentó a reflujo durante 16 h y se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar N'-(7-((5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (150 mg, en bruto) en forma de un líquido de color amarillo pegajoso que se usó sin purificación en la Etapa 2.

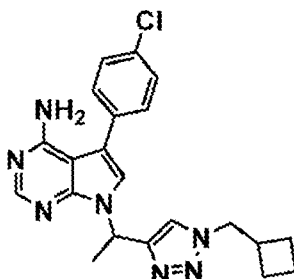
Etapa 2: A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (150 mg) en MeOH (5 ml) se le añadió NH₄OH ac. (20 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 60 °C. La mezcla se extrajo con MeOH al 10 % en DCM. Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (36 mg, 27 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,87 (s, 3H), 5,51 (s a, 2H), 6,05 (s a, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,38-7,65 (m, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,17 (m, 2H), 14,21 (s a, 1H). LCMS *m/z* = 417 [MH]⁺

Ejemplo 254: 5-(4-Clorofenil)-7-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina



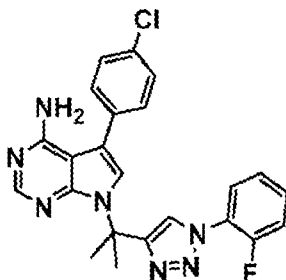
A una solución de 5-(4-clorofenil)-7-(1H-pirazol-4-ilmetil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Preparación 38, 0,7 g, 2,16 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron 2-bromopropano (0,32 g, 2,59 mmol) y Cs₂CO₃ (1,41 g, 4,32 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (0,5 g, 63 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,35 (d, 6H), 4,42 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,13 (s a, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H). LCMS *m/z* = 367,2 [MH]⁺

Ejemplo 255: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina



Se añadió azida de sodio (222 mg, 3,42 mmol) a una solución de bromuro de ciclobutil metilo (102 mg, 0,68 mmol) en DMSO (5 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con éter (3 x 3 ml). Se añadieron 7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina (Preparación 77, 100 mg, 0,34 mmol), CuI (10 mg, 0,052 mmol), DIPEA (500 µl, 2,86 mmol), tolueno (2 ml) y t-BuOH (0,5 ml) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM: DMA (0:100 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (29,2 mg, 10,5 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,25 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 7H), 1,94-1,98 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 6,18 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H). LCMS *m/z* = 408,18 [MH]⁺

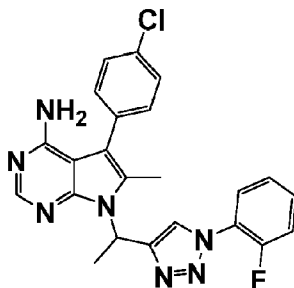
Ejemplo 256: 5-(4-Clorofenil)-7-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il}-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-amina



Se disolvió 2-amino-4-(4-clorofenil)-1-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il}-1H-pirrol-3-carbonitrilo

(Preparación 96, 23 mg, 0,05 mmol) en formamida (0,2 ml, 5 mmol) y la reacción se calentó a 180 °C durante 90 min con irradiación con microondas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2,20 (s, 6H), 6,14 (s a, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 6H), 7,84 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H). LCMS m/z = 448,4 [MH]⁺

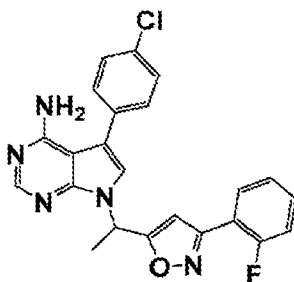
Ejemplo 257: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Etapa 1: A una solución agitada de N'-(7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 15, 30 mg, 0,08 mmol) en tolueno:t-BuOH (1,5 ml:0,4 ml) se le añadieron 1-azido-2-fluorobenceno (32,21 mg, 0,21 mmol), DIPEA (0,15 ml) y CuI (8,6 mg) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad al vacío para proporcionar N'-5-(4-clorofenil)-7-(1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida en forma de una goma de color pardo (30 mg, 72,7 %) que se usó sin purificación adicional.

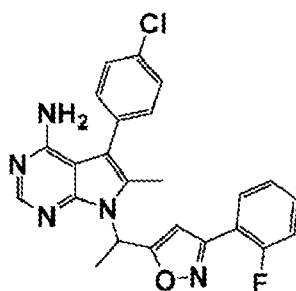
Etapa 2: Se añadió NH₄OH (2 ml) a una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (30 mg, 0,06 mmol) en MeOH (1,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. usando EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (19,0 mg, 51,73 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 1,24 (m, 2H), 2,10 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 6,32 (c, 1H), 7,36-7,74 (m, 6H), 7,56 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,42 (d, 1H). LCMS m/z = 448,0 [MH]⁺

Ejemplo 258: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



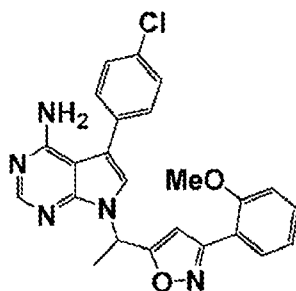
Una suspensión agitada de 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol (Preparación 128, 50 mg, 0,204 mmol), 5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 46,1 mg, 0,204) y Cs₂CO₃ (166,44 mg, 0,511 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (25 mg, 28 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) 2,01 (d, 3H), 6,33 (c, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 5H), 7,88 (m, 1H), 8,20 (s, 1H). LCMS m/z = 434 [MH]⁺

Ejemplo 259: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



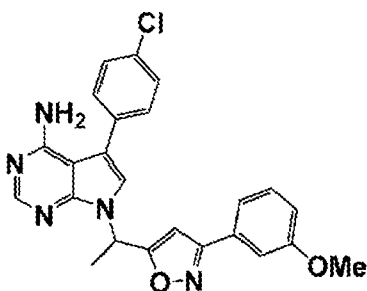
A una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 24, 25,0 mg, 0,097 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (78,71 mg, 0,11 mmol) a 0 °C. Se añadió 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol (Preparación 128, 23,9 mg, 0,242 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (10 mg, 23 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) 2,08 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 6,33 (c, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,78-7,92 (m, 2H), 8,09 (s, 1H). LCMS m/z = 448 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 260: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



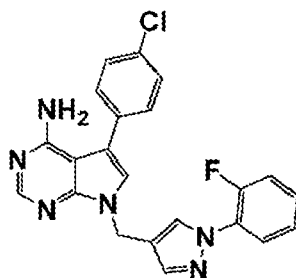
Se añadió Cs_2CO_3 (267 mg, 0,82 mmol) a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 80 mg, 0,328 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol (Preparación 124, 93 mg, 0,393 mmol) en DMF (1 ml) a ta y la mezcla resultante calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12,5 mg, 8,55 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) 1,99 (d, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,32 (c, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 7,73 (dd, 1H). LCMS m/z = 446 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 261: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



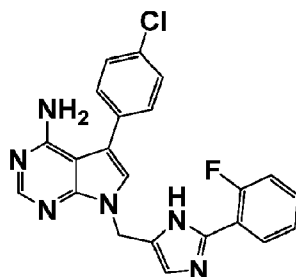
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 17 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 105 mg, 0,443 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(3-metoxifenil)isoxazol (Preparación 126, 90 mg, 0,369 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) 1,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,31 (c, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 4H), 7,45-7,53 (m, 4H), 8,20 (s, 1H). LCMS m/z = 446 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 262: 5-(4-Clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



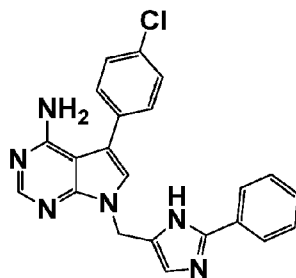
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (23 mg, 27 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 50 mg, 0,204 mmol) y 4-(clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (Preparación 98, 43 mg, 0,204 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) 5,39 (s, 2H), 7,25-7,44 (m, 4H), 7,45 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,21 (s, 1H). LCMS m/z = 419 [MH] $^+$

Ejemplo 263: 5-(4-Clorofenil)-7-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



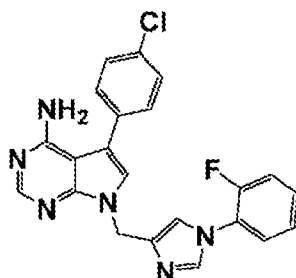
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (13 mg, 13 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 58 mg, 0,24 mmol) y 5-clorometil-2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol (Preparación 105, 50 mg, 0,24 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) 5,41 (m, 1H), 7,14-7,33 (m, 4H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,95 (m, 1H), 8,20 (s, 1H). LCMS m/z = 419 [MH] $^+$

Ejemplo 264: 5-(4-Clorofenil)-7-[[2-fenil-1H-imidazol-5-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo pálido (25 mg, 5,1 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 300 mg, 1,23 mmol) y 5-(clorometil)-2-fenil-1H-imidazol (Preparación 106, 473 mg, 2,45 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) 5,39 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H). LCMS m/z = 401 [MH] $^+$

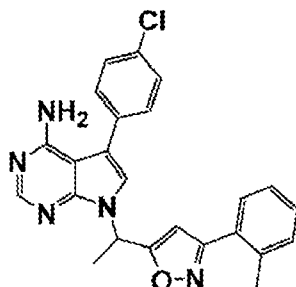
Ejemplo 265: 5-(4-Clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (13,2 mg, 10 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 80 mg, 1,23 mmol) y 4-(clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol (Preparación 108, 76 mg, 0,36 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 5,32 (s, 2H), 6,13 (s a, 2H), 7,30-7,54 (m, 8H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,18 (s, 1H). LCMS m/z = 419 [MH] $^+$

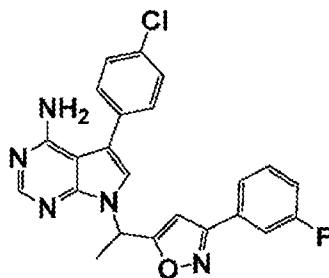
5

Ejemplo 266: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



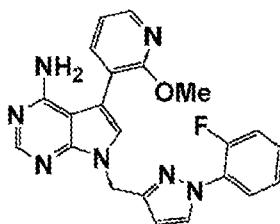
10 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (40 mg, 23 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 100 mg, 0,41 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(o-tolil)isoxazol (Preparación 132, 109 mg, 0,49 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) 2,00 (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,34 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 5H), 8,20 (s, 1H). LCMS m/z = 430 [MH] $^+$

15 **Ejemplo 267:** 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



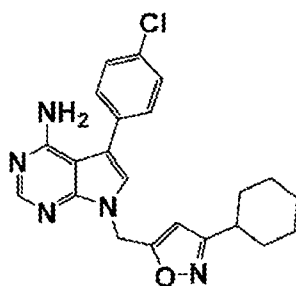
20 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino (40 mg, 23 %) de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 100 mg, 0,41 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(3-fluorofenil)isoxazol (Preparación 134, 110 mg, 0,49 mmol). ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) 2,00 (d, 3H), 6,31 (c, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,20 (s, 1H). LCMS m/z = 434 [MH] $^+$

25 **Ejemplo 268:** 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

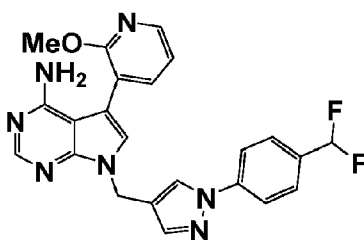


30 A una solución agitada de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 22, 115 mg, 0,47 mmol) en DMF (8 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (387,3 mg, 1,2 mmol) y 3-clorometil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (110 mg, 0,52 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 50 %-Hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 6 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 3,91 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,25 (s, 1H). LCMS m/z = 416 [MH] $^+$

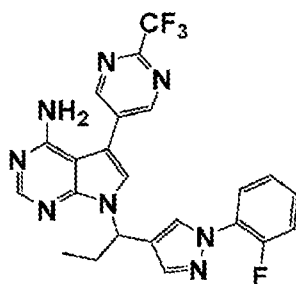
35

Ejemplo 269: 5-(4-Clorofenil)-7-[(3-ciclohexil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 15 mg, 0,368 mmol) a 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 100 mg, 0,409 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C, a continuación se añadió 5-(clorometil)-3-ciclohexilisoxazol (82 mg, 0,409 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos combinados se lavaron (H₂O), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM al 100 % a 95:5 de DCM:MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (96 mg, 57 %). P.f.: 173-175 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,21-1,38 (m, 5H), 1,63-1,72 (m, 3H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,23 (s a, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,46-7,54 (m, 5H), 8,19 (s, 1H). LCMS *m/z* = 408,3 [MH⁺]

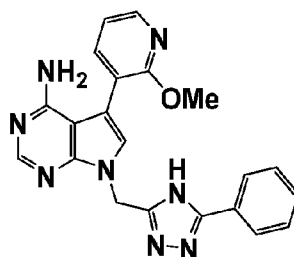
Ejemplo 270: 7-({1-[4-(Difluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se añadió 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (625 µmol) a 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 22; 125 µmol, 40 mg) en un vial de reacción. Se añadió Cs₂CO₃ anhidro (312,5 µmol, 105 mg) seguido de *trans* N,N' dimetilciclohexano 1,2-diamina (62,5 µmol 10 µl) y CuI (25 µmol, 4,8 mg) en una atmósfera de Ar. El vial de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título. TR de LCMS = 1,48 minutos; LCMS *m/z* = 448,37 [MH⁺]

Ejemplo 271: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

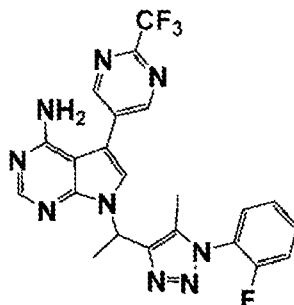
Una solución de N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida (Preparación 4, 300 mg, 0,56 mmol), MeOH (10 ml) y NH₃·H₂O añadido (20 ml) se agitó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó (EtOAc), se lavó con salmuera y la capa orgánica se recogió, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 44 %). ¹H RMN (DMSO-d₆) 0,83 (t, 3H), 2,27-2,36 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 483,1 [MH⁺]

Ejemplo 272: 5-(2-Metoxipiridin-3-il)-7-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



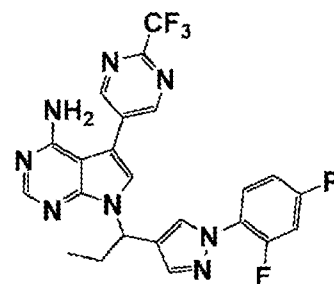
El compuesto del título se preparó usando un método análogo al Ejemplo 271 en forma de un sólido de color blanquecino (31 mg, 28 %), usando N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 31). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,90 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 13,98 (s, 1H). LCMS *m/z* = 399 [MH]⁺

Ejemplo 273: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



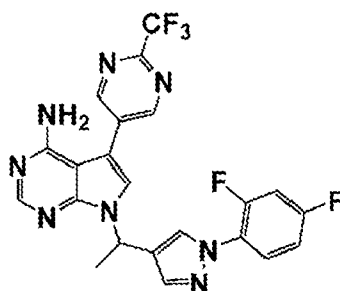
Una mezcla de N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 8, 900 mg, 1,67 mmol) en dioxano (20 ml) y NH₃·H₂O (30 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por trituración con MeOH para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 75 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS *m/z* = 484,0 [MH]⁺

Ejemplo 274: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



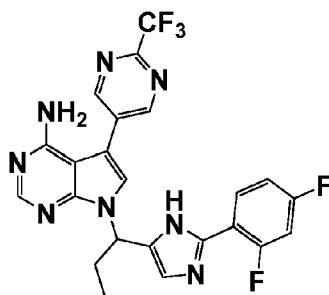
Un tubo cerrado herméticamente se cargó con N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 5, 650 mg, 1,17 mmol), dioxano (10 ml) y NH₃·H₂O (15 ml). El tubo cerrado herméticamente se agitó a 90 °C durante 16 h, se enfrió a ta y se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. eluyendo con MeCN en agua (TFA al 0,1 %) del 40 % al 50 % en 8 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (420 mg, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,86 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 5,96 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10-8,40 (m, 4H), 8,54 (s, 1H), 9,13 (s, 2H). LCMS *m/z* = 501,5 [MH]⁺

Ejemplo 275: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



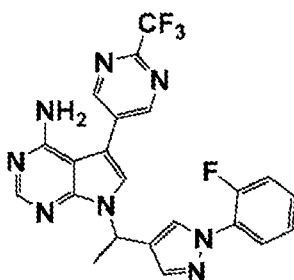
El compuesto del título se preparó (300 mg, 83 %) de una manera análoga al Ejemplo 274 usando N'-(7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 3, 0,4 g, 0,74 mmol). LCMS m/z = 487,0 [MH]⁺

Ejemplo 276: 7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



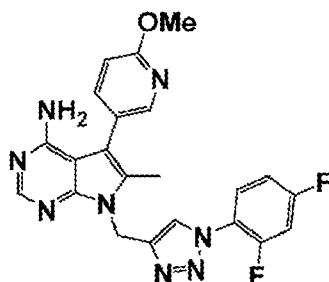
El compuesto del título se preparó (220 mg, 54 %) de una manera análoga al Ejemplo 274, usando N'-(7-{1-[2-(2,4-difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 7, 0,45 g, 0,81 mmol). LCMS m/z = 501,0 [MH]⁺

Ejemplo 277: 7-(1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



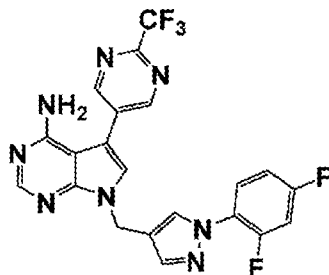
El compuesto del título se preparó (400 mg, 67 %) de una manera análoga al Ejemplo 274 usando N'-(7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 2, 666 mg, 1,28 mmol). LCMS m/z = 469,1 [MH]⁺

Ejemplo 278: 7-[[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó (54,5 mg, 28 %) de una manera análoga al Ejemplo 274 usando N'-(7-[(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 10, 220 mg, 0,44 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,39 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 5,86 (s a, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,54 (s, 1H). LCMS *m/z* = 449,2 [MH]⁺

Ejemplo 279: 7-[(1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se preparó (600 mg, 89 %) de una manera análoga al Ejemplo 274 usando N'-(7-[(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil]-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 1, 750 mg, 1,422 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 5,38 (s, 2H), 6,64 (s a, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,26 (s, 2H), 9,04 (s, 1H). LCMS *m/z* = 473,1 [MH]⁺

Los siguientes compuestos se prepararon por analogía con los métodos descritos previamente:

Ejemplo 280: 5-(4-Clorofenil)-7-[(3-ciclopropil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,71 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,22 (s a, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,10 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366,0 [MH]⁺

Ejemplo 281: 5-(4-Clorofenil)-7-[(1-ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,71-1,78 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 5,10 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). LCMS *m/z* = 394,0 [MH]⁺

Ejemplo 282: 5-(4-Clorofenil)-7-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,36 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,17 (s a, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,46-7,52 (m, 5H), 7,75 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 416,0 [MH]⁺

Ejemplo 283: 5-(4-Clorofenil)-7-[(3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,24 (d, 6H), 3,02 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 8,36 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366,1 [MH]⁺

Ejemplo 284: 5-(4-Clorofenil)-7-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,85 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,16 (s a, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,47 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366,0 [MH]⁺

Ejemplo 285: 5-(4-Clorofenil)-7-[[5-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄): 5,70 (s, 2H), 7,10-7,24 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,88 (m, 1H), 8,42 (s, 1H). LCMS *m/z* = 419,0 [MH]⁺

Ejemplo 286: 7-[(1-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,86 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,03 (s a, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,16 (m, 3H). LCMS *m/z* = 491,2 [MH]⁺

Ejemplo 287: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄): 2,03 (d, 3H), 6,36 (c, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,58 (s, 1H). LCMS *m/z* = 435,0 [MH]⁺

Ejemplo 288: [4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,67 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,94 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,14 (s a, 2H), 6,32 (c, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457,0 [MH]⁺

Ejemplo 289: 5-Ciclopropil-7-[(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,63 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). LCMS m/z = 349,9 [MH]⁺

Ejemplo 290: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-(metoximetil)ciclopropil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) 0,86 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,16-1,26 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). LCMS m/z = 394,2 [MH]⁺

Ejemplo 292: [3-(4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)azetidín-1-il](ciclopropil)metanona; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,72 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). LCMS m/z = 433,0 [MH]⁺

Ejemplo 293: 5-{1-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]azetidín-3-il}-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,38 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,42-7,67 (m, 4H), 7,86 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H). LCMS m/z = 483,1 [MH]⁺

Ejemplo 294: 5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 1,91-1,95 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 8H), 2,33-2,42 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,26 (s, 1H). LCMS m/z = 378,2 [MH]⁺; TR [Método de SFC A8] = 4,963 min

Ejemplo 295: 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,69 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,29 (s, 1H). LCMS m/z = 376,0 [MH]⁺

Ejemplo 296: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 4,15 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,78 (s, 1H). LCMS m/z = 418,2 [MH]⁺

Ejemplo 297: 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 6,06 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,54-6,62 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,77 (s, 1H). LCMS m/z = 457,0 [MH]⁺

Ejemplo 298: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,37 (s, 1H). LCMS m/z = 443,0 [MH]⁺

Ejemplo 299: 5-(1,3-Benzoxazol-7-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 5,63 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 7,39-7,61 (m, 5H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,78 (s, 1H). LCMS m/z = 427,0 [MH]⁺

Ejemplo 300: (-) 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de SFC D4; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS m/z = 458,1 [MH]⁺; TR [Método de SFC D2] = 9,322 min; [α]_D MeOH = -19,9°.

Ejemplo 301: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 5,65 (s, 2H), 7,40-7,67 (m, 5H), 7,86 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). LCMS m/z = 377,1 [MH]⁺

Ejemplo 302: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,95 (t, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,13 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). LCMS m/z = 460,2 [MH]⁺

Ejemplo 303: (+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; se separó usando el método de SFC B1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,84 (t, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,22 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,74 (m, 2H). LCMS m/z = 460,3 [MH]⁺; TR [Método de SFC B2] = 5,064 min; [α]_D MeOH = +4,4°

Ejemplo 304: (-) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de SFC B1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,84 (t, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,22 (s a, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 460,3 [MH]⁺; TR [Método de SFC B2] = 5,884 min

Ejemplo 305: (-) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; se separó usando el método de SFC A10; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464,1 [MH]⁺; TR [Método de SFC A2] = 4,106 min; [α]_D MeOH = -25,2°

Ejemplo 306: (+) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de SFC A10; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,32 (s a, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464,1 [MH]⁺; TR [Método de SFC A2] = 4,455 min; [α]_D MeOH = +27,3°

Ejemplo 307: (+) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; se separó usando el método de SFC F1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,35 (s a, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464,1 [MH]⁺; TR [Método de SFC F2] = 7,170 min; [α]_D MeOH = +25,9°

Ejemplo 308: (-) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de SFC F1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,35 (s a, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464,1 [MH]⁺; TR [Método de SFC F2] = 7,535 min; [α]_D MeOH = -21,9°

Ejemplo 309: 7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; se separó usando el método de HPLC C30; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,87 (t, 3H), 2,34-2,40 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,11 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,20-8,35 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,08 (s, 2H). LCMS *m/z* = 497,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C10] = 2,339 min

Ejemplo 310: 7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de HPLC C30; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,86 (t, 3H), 2,35-2,41 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,70 (s a, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,07 (s, 2H). LCMS *m/z* = 497,2 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C10] = 2,882 min

Ejemplo 311: 7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; se separó usando el método de HPLC G3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,86 (t, 3H), 2,37-2,41 (m, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,67 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 502,1 [MH]⁺

Ejemplo 312: 7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de HPLC G3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,86 (t, 3H), 2,33-2,41 (m, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,67 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 502,1 [MH]⁺

Ejemplo 313: 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; se separó usando el método de HPLC C22A; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0,85 (t, 3H), 2,33-2,41 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,77 (s a, 2H), 6,88-7,15 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). LCMS *m/z* = 484,1 [MH]⁺; TR [Método de HPLC C7] = 4,154 min.

Ejemplo 314: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxietil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3,32 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 6,06 (s a, 2H), 6,42 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 461,3 [MH]⁺

Ejemplo 315: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il](oxetan-3-il)metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) 4,05 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 474,2 [MH]⁺

Ejemplo 316: (+) 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina,

enantiómero 2; se separó usando el método de SFC C3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,54 (m, 2H), 0,76-0,85 (m, 6H), 2,20-2,33 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 6,60 (s a, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H). LCMS m/z = 378,4 [MH] $^+$; TR [Método de SFC C2] = 6,081 min; $[\alpha]_D$ MeOH = +29,5°

5 Ejemplo 317: 5-Ciclopropil-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H). LCMS m/z = 349,2 [MH] $^+$

10 Ejemplo 318: 5-(4-Clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) 2,00 (d, 3H), 2,98 (s, 3H), 6,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36-7,47 (m, 6H), 7,54 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS m/z = 447,8 [MH] $^+$

15 Ejemplo 319: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; LCMS m/z = 500,0 [MH] $^+$

20 Ejemplo 320: 4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1; se separó usando el método de HPLC Q1; ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) 0,77 (m, 4H), 2,12 (d, 3H), 4,20 (m, 1H), 5,31 (s a, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS m/z = 500,1 [MH] $^+$

25 Ejemplo 321: 4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2; se separó usando el método de HPLC Q1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,79 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 2,10 (d, 3H), 4,33 (m, 1H), 6,52 (c, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,38 (s, 2H), 8,80 (s, 1H). LCMS m/z = 500,1 [MH] $^+$

30 Ejemplo 322: 4-Amino-7-[[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1; se separó usando el método de HPLC C34; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 0,93 (m, 3H), 2,50-2,57 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,22 (s, 2H). LCMS m/z = 527,2 [MH] $^+$; TR [Método de HPLC C11] = 5,864 min

Métodos de cristalografía de rayos X

Se usaron los siguientes métodos para obtener datos de cristalografía de rayos X para varios compuestos.

35 Análisis de rayos X monocristalino para el Ejemplo 27.

La recogida de datos se realizó en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recogida de datos consistió en exploraciones de omega y phi. La estructura se resolvió mediante métodos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial de clase monoclinica C2/c. La estructura se refinó posteriormente mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos distintos de hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

45 Los átomos de hidrógeno ubicados en el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con distancias restringidas. El resto de átomos de hidrógeno se pusieron en posiciones calculadas y se les permitió montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno. El grupo CF $_3$ está desordenado y modelado con dos ocupaciones. El índice R final fue del 3,8 %. Una diferencia final de Fourier reveló que no hay ninguna densidad electrónica faltante o extraviada. El cristal pertinente, la recopilación de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla XRAY-EX27.

50 Tabla XRAY-EX27. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para el Ejemplo 27.

Fórmula empírica	C $_{22}$ H $_{13}$ N $_9$ F $_4$	
Peso de la fórmula	479,41	
Temperatura	19,85 °C (296(2) °K)	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	C2/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 40,9109(10) Å	α = 90°.
	b = 6,1608(2) Å	β = 116,502(3)°
	c = 18,5613(5) Å	γ = 90°.
Volumen	4186,7(2) Å 3	
Z	8	
Densidad (calculada)	1,521 mg/m 3	
Bondad de ajuste en F 2	1,034	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0383, wR2 = 0,0996	

Índices R (todos los datos)

R1 = 0,0484, wR2 = 0,1062

Análisis de rayos X monocristalino para el Ejemplo 161.

Se encontró que compuesto del Ejemplo 161 era 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

La recogida de datos se realizó en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recogida de datos consistió en exploraciones de omega y phi. La estructura se resolvió por métodos directos usando el paquete de programas SHELX en el grupo espacial P2₁. La estructura se refinó posteriormente mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos distintos de hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico. Los átomos de hidrógeno ubicados en el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con distancias restringidas. El resto de átomos de hidrógeno se pusieron en posiciones calculadas y se les permitió montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno. Las moléculas en unidades asimétricas se dispusieron en una relación de pseudosimetría. Ambas moléculas en la unidad asimétrica tienen la misma quiralidad. El análisis de la estructura absoluta mediante métodos de probabilidad (Hooft 2008) se realizó usando PLATON (Spek 2010). Se supuso que la muestra era enantiopura; los resultados indican que la estructura absoluta ha sido asignada correctamente. El índice R final fue del 4,9 %. Una diferencia final de Fourier reveló que no hay ninguna densidad electrónica faltante o extraviada. El cristal pertinente, la recopilación de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla XRAY-EX161.

Tabla XRAY-EX161. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para el Ejemplo 161.

Fórmula empírica	C22 H16 F5 N9	
Peso de la fórmula	501,44	
Temperatura	19,85 °C (296(2) °K)	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 16,0097(8) Å	α = 90°.
	b = 7,8827(5) Å	β = 102,096(3)°
	c = 17,6077(10) Å	γ = 90°.
Volumen	2172,8(2) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,533 mg/m ³	
Bondad de ajuste en F ²	1,039	
Índices R finales [I>2σ(I)]	R1 = 0,0491, wR2 = 0,1256	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0657, wR2 = 0,1381	

Análisis de rayos X monocristalino para el Ejemplo 162.

Se encontró que compuesto del Ejemplo 162 era 7-[(1R)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

La recogida de datos se realizó en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recogida de datos consistió en exploraciones de omega y phi. La estructura se resolvió mediante métodos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial de clase monoclínica P2₁. La estructura se refinó posteriormente mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos distintos de hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico. Los átomos de hidrógeno ubicados en el nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencias de Fourier y se refinaron con distancias restringidas. El resto de átomos de hidrógeno se pusieron en posiciones calculadas y se les permitió montar en sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópicos para todos los átomos de hidrógeno. El análisis de la estructura absoluta mediante métodos de probabilidad (Hooft 2008) se realizó usando PLATON (Spek 2010). Suponiendo que la muestra enviada sea enantiopura, los resultados indican que la estructura absoluta ha sido asignada correctamente. Se confirmó la configuración absoluta a diferencia de otros enantiómeros individuales resueltos. El índice R final fue del 5,8 %. Una diferencia final de Fourier reveló que no hay ninguna densidad electrónica faltante o extraviada. El cristal pertinente, la recopilación de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla XRAY-EX162.

Tabla XRAY-EX162. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para el Ejemplo 162.

Fórmula empírica	C22 H16 F5 N9
Peso de la fórmula	501,44
Temperatura	19,85 °C (296(2) °K)
Longitud de onda	1,54178 Å
Sistema cristalino	Monoclínico

Grupo espacial	P2 ₁	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 16,0163(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 7,8766(3) Å	$\beta = 102,117(2)^\circ$
	c = 17,6201 (8) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	2173,32(15) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,533 mg/m ³	
Bondad de ajuste en F ²	1,026	
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0576, wR2 = 0,1374	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0758, wR2 = 0,1487	

Software y referencias:

- SHELXTL, Versión 5,1, BrukerAXS, 1997.
- 5 PLATON, A.L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.
- MERCURY, C.F. Macrae, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 39, 453-457, 2006.
- OLEX2, Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., (2009). J. Appl. Cryst., 42, 339-341.
- 10 R.W.W. Hoofst *et al.* J. Appl. Cryst. (2008). 41. 96-103.
- H.D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Ensayo de electrofisiología de la cámara de Ussing de potenciación de CFTR en células epiteliales bronquiales de FQ

- 15 Se expandieron y se cultivaron células epiteliales bronquiales humanas (CF hBE) de fibrosis quística primaria de acuerdo con métodos publicados (Neuberger *et al.*, Cap. 4 de Cystic Fibrosis, Methods in Molecular Biology vol. 741, págs. 39-54 (2011)). Se montaron células bien diferenciadas (>30 días en la interfaz aire/líquido) en filtros Snapwell (Corning Costar, n.º de catálogo 3801) en cámaras de Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Los cultivos F508del/F508del se ensayaron a 27 °C y las células G551D/F508del se ensayaron a 35 °C. Se usó una
- 20 solución salina fisiológica tamponada con HEPES (composición (en mM): NaCl 137, KCl 4, MgCl₂ 1, CaCl₂ 1,8, HEPES Na 10) en las cámaras apical y basolateral. Las cámaras se burbujearon con aire para promover la mezcla y la tensión se fijó en cero. Se añadieron secuencialmente amilorida (30 µM), forskolina (10 µM), compuesto de prueba (4 concentraciones crecientes) y CFTRinh-172 (20 µM) con 20-25 minutos entre adiciones. Las corrientes de cortocircuito se adquirieron y se analizaron usando LabScribe2. Las respuestas de los compuestos de prueba se
- 25 escalaron en relación con las respuestas para DMSO (0 %) y la respuesta máxima de un potenciador de control positivo (100 %).

Ensayo del flujo de iones de FRT de potenciación de F508del CFTR

- 30 Se sembraron líneas celulares de tiroides de rata Fischer (FRT) que expresaban de manera estable F508del V470 CFTR recombinante y proteína fluorescente amarilla sensible a haluro (Pedemonte *et al.*, J. Clin. Invest. 115(9) 2564-71 (2005)) a razón de 25.000 células/pocillo en 50 µl/pocillo de medio de cultivo en placas de 384 pocillos tratadas con cultivo tisular de fondo transparente y paredes de color negro (Corning, n.º de cat. 3712). Después de un día, las células se incubaron previamente a 27 °C/CO₂ al 5 % durante 16-24 horas. A continuación, las células se lavaron con
- 35 dPBS y se trataron con forskolina (20 µM) y el compuesto de prueba durante 30 min mediante la adición de 20 µl de tampón de dilución del compuesto (dPBS que contenía forskolina y el compuesto de prueba). Las placas se cargaron en un lector de placas de imágenes de fluorescencia FLIPR384 (Molecular Devices). Después de una lectura de fluorescencia inicial, se añadió tampón yoduro (25 µl) (composición (en mM): NaI 137, K₂PO₄ 1,5, NaH₂PO₄ 8,1, KCl 2,7, MgCl₂ 0,5, CaCl₂ 1) y se realizó una segunda lectura de fluorescencia después de aproximadamente 21 segundos.
- 40 El tratamiento de los datos implicó la división de la segunda lectura de fluorescencia por la lectura de fluorescencia inicial, a continuación el escalado de la fluorescencia final normalizada resultante con respecto a las respuestas para DMSO (0 %) y un potenciador de control positivo (100 %).

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
1	4-Amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	1,66	0,55
2	4-Amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	8,77	7,51
3	4-Amino-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	3,36	9,17

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
4	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	0,56	0,61
5	4-Amino-7-(1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	7,73	7,69
6	4-Amino-7-(1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	1,19	1,01
7	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	1,84	2,76
8	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	15,49	35,18
9	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	20,38	12,16
10	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	70,28	77,56
11	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	33,47	19,80
12	4-Amino-7-(1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	22,46	6,66
13	4-Amino-7-(1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	266,93	96,78
14	4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	12,96	23,61
15	4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	7,00	7,22
16	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	9,0	6,39
17	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	49,5	45,29
18	4-Amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	12,49	10,79
19	4-Amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	34,70	69,62
20	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	5,48	14,15
21	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	0,45	0,87
22	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	6,84	4,05

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
23	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	32,50	41,79
24	4-Amino-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero individual	30,00	21,52
25	4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-{1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	40,95	95,94
26	4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-{1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	35,73	129,66
27	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	1,25	1,27
28	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
29	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	2,24	2,33
30	4-Amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	2,03	0,59
31	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
32	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
33	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
34	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
35	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
36	4-Amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
37	4-Amino-7-{1-[1-(2-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	16,28	13,53
38	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N. D.	N.D.
39	4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-[2-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
40	6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	1,30	2,18
41	6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
42	6-Bromo-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
43	6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il] metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
44	6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
45	6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
46	6-Bromo-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
47	6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
48	6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-	N. D.	N.D.

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
	(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina		
49	6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
50	6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
51	6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
52	6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
53	6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
54	6-Bromo-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
55	6-Bromo-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero individual	N. D.	N.D.
56	6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
57	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	65,88	28,80
58	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	28,89	231,93
59	5-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	32,00	195,46
60	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	80,00	45,26
61	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(isoquinolin-8-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	1477,33
62	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(7H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	2223,78
63	5-(6-Fluoro-2-metilquinolin-7-il)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	4536,99
64	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	80,28	80,00
65	7-(4-Amino-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona	N. D.	1420,13
66	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(1H-indazol-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	1321,00	572,78
67	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	142,00	54,59
68	5-(3-Fluoro-4-metilfenil)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	26,14	111,69
69	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	915,49
70	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	30,65	110,41
71	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	129,26
72	3-(4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-5-metoxibenzonitrilo	57,00	186,40
73	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	320,24
74	5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	59,00	328,40

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
75	5-(4-Etoxi-3-fluorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	38,02	99,58
76	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	2379,55
77	5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	17,40	62,46
78	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	1378,73
79	4-(4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxibenzonitrilo	150,00	75,20
80	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(7H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	3780,33
81	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1H-indol-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	338,00	378,76
82	5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	25,00	77,38
83	5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	39,76	71,88
84	4-(4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo	N. D.	1563,65
85	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxifenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	56,93	73,44
86	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	659,00	539,38
87	5-(2,4-Dimetoxifenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	55,00	102,18
88	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	38,17	41,28
89	5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	35,92	73,75
90	5-[2-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	34,80	45,48
91	1-[5-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-2-il]etanona	N. D.	111,23
92	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	2418,75
93	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	691,00
94	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-fenil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	140,00	361,46
95	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	488,20
96	1-[4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil]etanona	133,00	98,61
97	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	164,00	230,89
98	5-(4-Cloro-3-fluorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	27,99	40,87
99	5-(3-Cloro-5-fluorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	35,90	50,00
100	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	277,25
101	6-(4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-	N. D.	4063,27

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
	d]pirimidin-5-il)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona		
102	5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	321,59
103	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	5149,07
104	5-(2,1,3-Benzoxadiazol-5-il)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	331,23
105	5-[4-(Dimetilamino)fenil]-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	75,00	374,14
106	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	2084,01
107	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-[4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	122,00	172,41
108	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	706,36	1198,68
109	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	68,57	36,53
110	5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	6,21	2,65
111	(-) 5-(4-Clorofenil)-7-{(1R)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	135,93	533,25
112	(+) 5-(4-Clorofenil)-7-{(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	17,50	68,57
113	(-) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	818,00	826,09
114	(+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	75,84	36,18
115	4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo, enantiómero 1	614,00	566,01
116	4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo, enantiómero 2	26,00	36,04
117	(+) 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	49,27	58,82
118	(-) 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	162,50	378,28
119	(-) 5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	187,00	676,58
120	(+) 5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	5,48	33,40
121	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	89,20	30,00
122	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	1045,61
123	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	50,54	21,63
124	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	1236,99
125	5-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-{1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	199,00	395,01
126	5-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-{1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	11,96	21,55
127	(-) 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	447,83	407,51

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
128	(+) 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	42,64	19,08
129	7-[1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	10,67	8,46
130	7-[1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	187,00	234,04
131	5-(4-Clorofenil)-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	282,00	623,43
132	(+) 5-(4-Clorofenil)-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	11,32	38,00
133	(-) 7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	721,00	918,45
134	(+) 7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	28,90	13,41
135	(-) 7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	65,25	202,63
136	(+) 7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	3,46	15,35
137	7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	10,26	5,86
138	7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	260,71	265,51
139	(+) 5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	3,00	5,71
140	(-) 5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	63,00	171,17
141	(-) 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	133,00	277,11
142	(+) 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	4,58	5,02
143	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	25,98	10,50
144	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	731,90
145	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	29,73	26,03
146	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-[1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	1187,28
147	7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	N. D.	478,67
148	7-[1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	25,69	12,44
149	(+) 7-[1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	45,28	28,89
150	(-) 7-[1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	926,00	297,54
151	(+) 7-[1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	35,50	34,08
152	(-) 7-[1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	445,00	182,50
153	7-[1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	19,78	59,02
154	7-[1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-	326,70	630,35

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
	(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2		
155	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	9,17	38,57
156	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	57,57	229,77
157	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	239,00	432,94
158	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	19,50	112,01
159	(+) 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	35,47	18,49
160	(-) 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	593,00	451,65
161	7-[(1S)-1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	10,88	8,60
162	7-[(1R)-1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	339,26	362,79
163	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	97,15	295,97
164	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	4,58	8,18
165	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	247,00	727,74
166	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	9,00	24,58
167	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	50,52	24,97
168	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	2334,47	2951,43
169	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	4,90	7,98
170	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	48,76	214,23
171	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	3,87	11,65
172	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	77,56	202,59
173	(-) 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	26,66	29,26
174	(+) 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	31,55	19,63
175	7-[(1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	8,00	9,89
176	7-[(1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	106,00	203,77
177	7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	18,89	21,62
178	7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	850,21
179	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	23,07	9,97
180	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	1923,65

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
181	(+)-5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	24,49	538,07
182	(-)-5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	445,98	467,58
183	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	305,28	508,58
184	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	32,64	49,67
185	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	14,36	34,73
186	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	296,86	630,77
187	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	12,97	13,18
188	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	243,00	551,27
189	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	10,18	6,72
190	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	457,35
191	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(5-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	103,00	918,14
192	4-(4-Amino-7-[[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo	118,31	83,03
193	7-[[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	116,56	43,77
194	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	12,21	28,59
195	5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	25,29	63,62
196	5-[2-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	49,00	15,59
197	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	811,00	254,38
198	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(tetrahidrofurano-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	2118,00	>25000
199	5-(2,5-Dihidrofuran-2-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
200	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	477,59	100,23
201	No se preparó el Ejemplo 201	-	-
202	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	798,00	922,43
203	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	2534,00	1606,59
204	5-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
205	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
206	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	10,80	22,85
207	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(3-metoxipiridin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	238,33	225,67

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
208	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	55,00	404,18
209	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	295,00	343,12
210	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	158,22	123,09
211	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	25,92	109,46
212	5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	12,21	68,22
213	5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	23,11	58,63
214	5-[4-(Ciclopropoxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	39,64	90,62
215	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	183,73	79,27
216	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	58,83	25,21
217	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
218	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
219	7-[1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
220	5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
221	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
222	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
223	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	7,23	11,13
224	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	18,97	9,04
225	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1,3-oxazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	93,22	37,31
226	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
227	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
228	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
229	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
230	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
231	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
232	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
233	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
234	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-	N. D.	N.D.

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
	metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		
235	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
236	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	38,78	56,00
237	5-(6-Ciclopropoxipiridin-3-il)-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
238	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	133,00	60,57
239	4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo	83,00	94,43
240	5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
241	7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
242	5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	204,53	377,79
243	7-[Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	95,27	56,23
244	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	61,55	34,12
245	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	42,44
246	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	17,24
247	5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	12,43	16,20
248	5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	55,40	25,93
249	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	27,72	12,15
250	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	2197,25
251	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	5,41
252	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	23,91	27,62
253	7-[[5-(2-Fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	1344,00	719,10
254	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	140,00	422,22
255	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	64,70	259,42
256	5-(4-Clorofenil)-7-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	45,00	341,42
257	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	38,30	288,88
258	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	147,40	343,47
259	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	52,01	205,66
260	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	110,00	197,37

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
261	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	232,00	168,99
262	5-(4-Clorofenil)-7-{1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	60,22	313,23
263	5-(4-Clorofenil)-7-{2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	21,63	199,36
264	5-(4-Clorofenil)-7-{(2-fenil-1H-imidazol-5-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	35,40	176,29
265	5-(4-Clorofenil)-7-{1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	3876,40
266	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	252,72	138,20
267	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	136,00	1123,17
268	7-{1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	578,00	470,34
269	5-(4-Clorofenil)-7-{(3-ciclohexil-1,2-oxazol-5-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	22,70	478,17
270	7-{1-[4-(Difluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	47,71	451,22
271	7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
272	5-(2-Metoxipiridin-3-il)-7-{(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	833,00	397,95
273	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
274	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
275	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
276	7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
277	7-(1-(1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
278	7-{1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	152,00	218,72
279	7-{1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	N.D.
280	5-(4-Clorofenil)-7-{(3-ciclopropil-1,2-oxazol-5-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	126,70	2667,23
281	5-(4-Clorofenil)-7-{(1-ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	170,33
282	5-(4-Clorofenil)-7-{(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	216,41	908,97
283	5-(4-Clorofenil)-7-{(3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	111,00	659,26
284	5-(4-Clorofenil)-7-{(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	551,50	N.D.
285	5-(4-Clorofenil)-7-{[5-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	3504,00	3694,98
286	7-{1-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina	176,00	80,98
287	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-	254,00	112,12

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
	pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		
288	[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	39,64	90,62
289	5-Ciclopropil-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	342,00	141,76
290	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-(metoximetil)ciclopropil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	997,00	668,58
291	No se preparó el Ejemplo 291	-	-
292	[3-(4-Amino-7-{1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)azetidin-1-il](ciclopropil)metanona	N. D.	3205,94
293	5-{1-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]azetidin-3-il}-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	1886,61
294	5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	189,00	167,01
295	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	389,33	184,93
296	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	50,29	123,84
297	7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	40,14	57,50
298	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	245,00	179,96
299	5-(1,3-Benzoxazol-7-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	273,00	235,15
300	(-) 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	453,04	154,01
301	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	461,00	359,89
302	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	297,00	232,22
303	(+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	1636,00	2738,32
304	(-) 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	134,86	190,32
305	(-) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	372,00	545,18
306	(+) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	26,12	22,22
307	(+) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	55,39	45,80
308	(-) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipiridin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	430,00	361,69
309	7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	69,00	69,05
310	7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N. D.	1296,62
311	7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	110,99	249,62
312	7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	279,00	1019,89
313	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	131,00	74,91
314	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxi etil}-5-(2-metoxipiridin-3-	357,71	230,43

(continuación)

Ej. N.º	Nombre del compuesto	CE ₅₀ de Ussing de CF hBE (nM)	CE ₅₀ de FRT (nM)
	il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina		
315	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il](oxetan-3-il) metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	2934,00	933,26
316	(+) 5-Ciclopropil-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	541,00	754,28
317	5-Ciclopropil-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	87,01	128,66
318	5-(4-Clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-N-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	397,00	2992,44
319	6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina	N. D.	193,70
320	4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	46,19	120,14
321	4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 2	140,59	359,50
322	4-Amino-7-{[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, enantiómero 1	33,76	49,93
N.D. = no determinado			

Los siguientes datos se obtuvieron usando el ensayo de cámara de Ussing G551D/F508del realizado a 35 grados Celsius.

Número de ejemplo	CE ₅₀ de CF hBE (nM)
27	17
134	826
161	303
162	8452

REIVINDICACIONES

1. 4-amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. 4-amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.
3. 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 4. 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.