PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-54272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
INVENTA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TÍTULO: DERIVADOS DE PIRROLO [2,3-D] PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PROTEIÑAS QUINASAS B

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje. Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 06 de Mayo de 2010

P2010/000043

11-05-2010

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MO...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054272- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 16:38:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 392

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2010/000043**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-SE-151 85 Södertälje
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050925 Fecha Octubre 9, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/047563 Fecha Abril 16, 2009

(6) **Título (54) DERIVADOS DE PIRROLO [2,3-D] PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS B**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 35/00

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Octubre 11, 2007	60/979,192
	US	Abril 25, 2008	61/047,862

(9) **Comprobante de pago No.** 10- **Fecha** Mayo 5, 2010

(10) **ANEXOS**

2

[X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

[X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

[X] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 08-129.814

[ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

[ ] Declaraciones.

[X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

[X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

[ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

[ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

[ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.

[ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

[ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

[ ] Arte final 12 x 12.

[ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

[ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

[X] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA: [signature]

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2008/050925

3

Paul David JOHNSON,
AstraZeneca R & D Alderley,
Arderley Park,
Macclesfield Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Andrew LEACH,
AstraZeneca R & D Alderley,
Arderley Park,
Macclesfield Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Richard, William, Arthur LUKE,
AstraZeneca R & D Alderley,
Arderley Park,
Macclesfield Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Zbigniew Stanley MATUSIAK,
AstraZeneca R & D Alderley,
Arderley Park,
Macclesfield Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

Jeffrey James MORRIS,
AstraZeneca R & D Alderley,
Arderley Park,
Macclesfield Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Britanica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 35,515
FECHA : MAYO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054272- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 16:38:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 392

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238665	05/05/2010	4,158,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686676	05/05/2010	706,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174686680	05/05/2010	1,412,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174695205	05/05/2010	706,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjustici

6

Apostilla adjunta:

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

9

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM

BJÖRN SANDIN

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olart
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mour
Natalia Castr

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodrígue
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

Poder

The undersigned, AstraZeneca AB

domiciled in Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: **Anders Burén**
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SÖDERTÄLJE

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE GONDE

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Crowns

Stockholm 2007-10-26

Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Anders Burén
Authorized Signatory

4

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 – Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (Ilegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que

AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

12

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País:	Suecia
	El presente documento público
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	Certificado
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

13

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm **6. the** 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp: **10. Signature:**

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
BJÖRN SANDIN

14

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se

Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: **556011-7482**

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

Anna-Karin Östin

Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm

hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

15

The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that
Mr./Ms. Anna-Karin Bjön

Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in ~~his~~ her official capacity

For Stockholm this 14th day of August 2007
FEE 100/- PAID

Agneta Ödeklint

SIGNATURE OF Agneta Ödeklint
AND STAMP OF : Sec. MFA
SIGNATURE : Mohamed Hussein
DATE : 20-08-07

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/047563 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050925

(22) International Filing Date: 9 October 2008 (09.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/979,192 11 October 2007 (11.10.2007) US
61/047,862 25 April 2008 (25.04.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **JOHNSON, Paul, David** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **LEACH, Andrew** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **LUKE, Richard, William, Arthur** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **MATUSIAK, Zbigniew, Stanley** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). **MORRIS, Jeffrey, James** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: PYRROLO [2, 3 -D] PYRIMIDIN DERIVATIVES AS PROTEIN KINASE B INHIBITORS

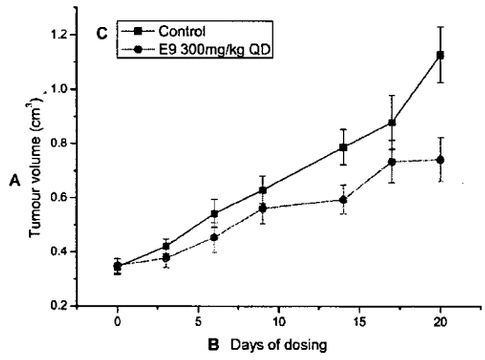


Figure 2

A Volume de la tumeur
B Jours de dosage
C Contrôle

(57) Abstract: The invention relates to a novel group of compounds of Formula (I) or salts thereof: wherein Y, Z^1, Z^2, R^1, R^4, R^5 and n are as described in the specification, which may be useful in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through protein kinase B (PKB) such as cancer. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds, methods of treatment of diseases mediated by PKB using said compounds and methods for preparing compounds of Formula (I).

WO 2009/047563 A1

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

PYRROLO [2, 3-D] PYRIMIDIN DERIVATIVES AS PROTEIN KINASE B INHIBITORS

The present invention relates to a novel group of bicyclic heterocycles which may be useful in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through protein kinase B (PKB, also known as AKT). Such compounds may therefore be useful in the treatment or prevention of a number of different cancers. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds, to processes for the manufacture of said compounds and to methods of treatment of diseases mediated by PKB using said compounds.

PKB is a component of the phosphatidyl 3-kinase (PI3K) signalling pathway which plays an important part in cell proliferation and survival, including cellular responses to growth factors. Upon binding of a growth factor, for example epidermal growth factor (EGF), to its cell surface receptor tyrosine kinase, for example EGF receptor (EGFR), the receptor dimerises and undergoes autophosphorylation. This autophosphorylation event allows the 85 kDa regulatory subunit of PI3K (p85) to interact with the receptor either directly or via an adaptor protein, for example growth factor receptor-bound protein 2 (GRB2), and thereby activate the 110 kDa catalytic subunit of PI3K (p110). Upon activation, p110 catalyses the phosphorylation of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) to produce phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP_3), a second messenger molecule that recruits both phosphatidylinositol-dependent kinase 1 (PDK1) and PKB to the plasma membrane where PDK1 phosphorylates and activates PKB.

There are three known isoforms of PKB (PKBα/AKT1, PKBβ/AKT2 and PKBγ/AKT3), derived from three distinct genes. Activation of PKBα is associated with cell signalling events that mediate cell proliferation and survival, whereas activation of PKBβ is associated with invasion, motility and insulin-mediated metabolic processes. Activated PKB protects cells from apoptosis by inactivating proapoptotic factors, for example the BAD, procaspase-9 and forkhead (FKHR) transcription factors, and activating transcription factors that upregulate antiapoptotic genes, for example cyclic-AMP response element binding protein (CREB). PKB can also contribute to cell survival by inactivation of p53 via phosphorylation of MDM2. Similarly, activated PKB induces cell proliferation by activating proteins involved in cell growth and metabolism, for example by a pathway

leading to activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) and via glycogen synthase kinase-3 (GSK3).

PKB-mediated stimulation of cell proliferation and protection from apoptosis therefore favour tumourigenesis and genetic disturbances of components within the PI3K pathway are commonly found in cancer. For example, mutation or amplification of the genes encoding the p110 isoforms of PI3K are found in breast cancers, bowel cancer, ovarian cancer, head and neck and cervical squamous cancers, gastric and lung cancers, angioplastic oligodendrogliomas, amaplastic astrocytomas, glioblastoma multiforme and medulloblastomas. Similarly, mutation amplification and/or overexpression of the genes encoding the PKB isoforms are found in pancreatic, breast and ovarian tumours. Furthermore, the gene encoding for PTEN (a phosphatase which has a reverse role to PI3K, catalysing the conversion of PIP_3 to PIP_2) is inactivated in many tumour types, including ovarian, colorectal, breast, glioma, melanoma, lung, leukaemias and lymphomas; this results in activation of PKB/AKT.

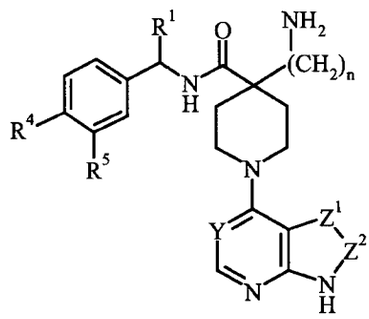
In view of the importance of the PI3K signalling pathway in tumour cell proliferation and survival, any compound that disrupted this pathway, including PKB inhibitors, may be useful in the treatment of cancer. Detailed reviews of the PI3K signalling pathway and its involvement in tumourigenisis are provided by Hennessy *et al.*, Nature Reviews / Drug Discovery (December 2005) Vol. 4, 988-1004. and Cully *et al.*, Nature reviews / Cancer (March 2006) Vol. 6, 184-192.

The voltage-dependent potassium channel encoded by the human ether-a-go-go-related gene (hERG) is believed to play a key role in repolarisation of the ventricular cardiac action potential. Changes in its activity, caused either by inherited mutations of the gene sequence or pharmacological modification, can lead to prolongation of action potential duration. This can lead to prolongation of the QT interval recorded in man on an electrocardiogram and to a potentially fatal cardiac arrhythmia known as Torsades de Pointes (Vandenberg *et al.* (2001). Trends Pharmacol. Sci. 22, 240–246). Recent regulatory guidelines (CPMP/ICH/539/00) recommend that an *in vitro* assay investigating the effects of test compounds at the hERG channel could be one element of a pre-clinical strategy aiming to predict the likelihood that new chemical entities will prolong the QT interval recorded in man on an electrocardiogram. As such, the elimination of hERG blocking activity remains an important consideration in the development of any new drug.

A number of compounds have been described that target the PI3K pathway. For example WO2006/046023 and WO2006/046024 (Astex Therapeutics Limited) describe purine, purinone and deazapurinone compounds that inhibit or modulate the activity of protein kinase B (PKB) and protein kinase A (PKA). However, there still exists the need for further improved agents having superior potency against PKB and/or advantageous physical properties (for example, higher aqueous solubility, higher permeability, and/or lower plasma protein binding) and/or favourable toxicity profiles (for example a descreased hERG blocking liability) and/or favourable metabolic profiles in comparison with other known PKB inhibitors.

The applicants have surprisingly found that certain bicyclic heterocycle derivatives are particularly effective at inhibiting PKB activity and may therefore be useful in the treatment of disease states in which PKB activity is implicated, for example cancer.

According to a first aspect of the invention, there is therefore provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

Y represents CH or N;

Z^1-Z^2 represents a group selected from $C(R^6)$=CH, N=CH and $C(R^6)$=N; where

R^6 represents hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl or cyclopropyl;

n is 0, 1 or 2;

R^1 represents C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, cyano, cyanoC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$,

$-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pSO_2NR^2R^3$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ or $-(CH_2)_p-R^7$; where

p is 0, 1, 2 or 3;

R^2 represents hydrogen or C_{1-3}alkyl;

R^3 represents C_{1-3}alkyl; and

R^7 represents phenyl;

R^7 represents a 5 or 6 membered monocyclic heteroaryl ring which comprises 1, 2 or 3 heteroatoms selected from O, N or S; or

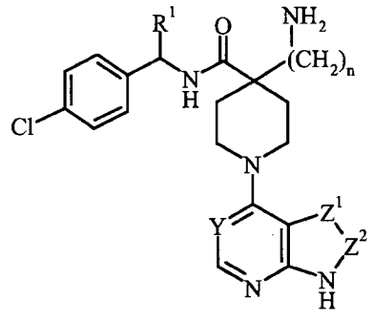
R^7 represents a monocyclic 4, 5, or 6 membered heterocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 heteroatoms selected from O, N or S;

wherein R^7 is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from C_{1-4}alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4}alkoxy, fluoro, chloro, bromo, and cyano;

R^4 represents hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano or trifluoromethyl; and

R^5 represents hydrogen, fluoro, chloro or bromo.

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

Y represents CH or N;

Z^1-Z^2 represents a group selected from CH=CH, N=CH and CH=N;

n is 0, 1 or 2; and

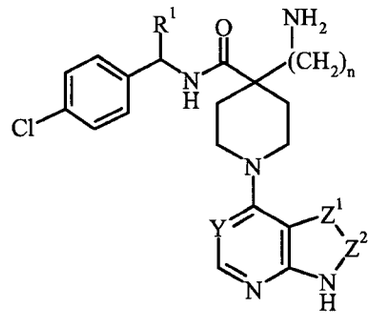
R^1 represents C_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_qNR^2R^3$ or C_{3-6}cycloalkyl; where

R^2 represents hydrogen or C_{1-3}alkyl;

R^3 represents C_{1-3}alkyl; and

p and q independently represent 2 or 3.

In a further embodiment of the invention, there is therefore provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

Y represents CH or N;

Z^1-Z^2 represents a group selected from CH=CH, N=CH and CH=N;

R^1 represents C_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl or C_{3-6}cycloalkyl; and

n is 0, 1 or 2.

The term "C_{1-4}alkyl" is intended to mean a saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length which may be straight-chained or branched. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as t-butyl are specific for the branched chain version only. For example, "C_{1-4}alkyl" includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl and t-butyl.

The term "C_{2-4}alkenyl" is intended to mean an unsaturated carbon chain of 2 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched, containing at least one carbon to carbon double bond,. However references to individual alkenyl groups such as "propenyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as *tert*-butenyl are specific for the branched chain version only. For example, "C_{2-4}alkenyl" includes, but is not limited to, ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl and *tert*-butenyl.

The term "C_{2-4}alkynyl" is intended to mean an unsaturated carbon chain of 2 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched, containing at least one carbon to carbon triple bond. However references to individual alkynyl groups such as

"propynyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched-chain alkyl groups such as *tert*-butynyl are specific for the branched chain version only. For example, "C_{2-4}alkynyl" includes, but is not limited to, ethynyl, propynyl, isopropynyl, butynyl and *tert*-butynyl.

The term "C_{1-4} alkoxy" is intended to mean a saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched, linked to oxygen. For example, "C_{1-6} alkoxy" includes, but is not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy and butoxy.

The term "C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl" is intended to mean a saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched, linked via oxygen to another saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched. For example, "C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl" includes, but is not limited to, methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxypropyl, propoxyethyl and butoxypropyl.

The term "fluoroC_{1-4}alkyl" is intended to mean a saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length which may be straight-chained or branched wherein at least one of the hydrogen atoms have been replaced by fluorine. For example, "fluoroC_{1-4}alkyl" includes, but is not limited to, fluoromethyl, fluoroethyl, fluoropropyl, fluoroisopropyl, fluorobutyl, fluoroisobutyl, fluoro-*tert*-butyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl and nonafluorobutyl.

The term "aminoC_{1-4}alkyl" is intended to mean a saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched, comprising one primary amino group. For example "aminoC_{1-4}alkyl" includes aminomethyl, aminoethyl, 2-aminopropyl , 3-aminopropyl, 1-aminoisopropyl and 4-aminobutyl.

The term "hydroxyC_{1-4}alkyl" is intended to mean a saturated carbon chain of 1 to 4 carbon atoms in length, which may be straight-chained or branched, comprising a hydroxyl group. For example "hydroxyC_{1-4}alkyl" includes hydroxymethyl, hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl , 3-hydroxypropyl, 1-hydroxyisopropyl and 4-hydroxybutyl.

The term "C_{3-6}cycloalkyl" is intended to mean a saturated 3 to 6 membered monocyclic carbon ring. For example "C_{3-6}cycloalkyl" includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "heteroaryl ring" is intended to mean a 5 or 6 membered, totally unsaturated, aromatic monocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 heteroatoms

independently selected from nitrogen, oxygen or sulphur, linked via a ring carbon atom or a ring nitrogen atom where a bond from a nitrogen is possible, for example no bond is possible to the nitrogen of a pyridine ring, but a bond is possible through the 1-nitrogen of a pyrazole ring. Examples of 5 or 6 membered heteroaryl rings include, but are not limited to, pyrrole, furan, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyridine, pyrazole, isoxazole, oxazole, 1,2,4 oxadiazole, isothiazole, thiazole, 1,2,4-triazole and thiophene.

The term "heterocyclic ring" is intended to mean a 4, 5 or 6 membered fully saturated or partially saturated monocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur linked via a ring carbon atom or a ring nitrogen atom. Examples of 4, 5 or 6 membered heterocyclic rings include azetidine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrroline, pyrrolidine, thiazolidine, morpholine, piperidine, piperazine, dihydropyridine, dihydropyrimidine and azepane.

In further embodiments of the invention, each of the following definitions of Y, Z^1-Z^2, R^1, R^4, R^5, R^6, n and p in paragraphs (1) to (26) hereinafter may be used individually or in combination with one of the other following definitions to limit the broadest definition of Formulae (I), (IA) or (IB) as appropriate.

(1) Y represents N;

(2) Z^1-Z^2 represents CH=CH;

(3) Z^1-Z^2 represents C(Cl)=CH;

(4) Z^1-Z^2 represents C(Br)=CH;

(5) R^1 represents C_{1-4}alkyl;

(6) R^1 represents aminoC_{1-4}alkyl;

(7) R^1 represents hydroxyC_{1-4}alkyl;

(8) R^1 represents C_{3-6}cycloalkyl;

(9) R^1 represents C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, cyanoC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ or $-(CH_2)_p-R^7$;

(10) R^1 represents $-(CH_2)_p-R^7$ wherein R^7 is selected from phenyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl and thiazolyl and R^7 is optionally substituted by a single methyl group;

(11) R^1 represents hydroxyethyl;

(12) n is 0;

(13) n is 1;

(14) n is 1 or 2;

(15) n is 0 or 1;

(16) p is 1, 2 or 3;

(17) R^4 represents chloro, bromo or cyano;

(18) R^4 represents chloro, bromo;

(19) R^4 represents chloro;

(20) R^4 represents bromo;

(21) R^5 represents hydrogen;

(22) R^5 represents chloro;

(23) R^6 represents hydrogen;

(24) R^6 represents methyl;

(25) R^6 represents difluoromethyl;

(26) R^6 represents trifluoromethyl.

According to another embodiment of the invention, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is:

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-((4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

N-(3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propyl)-4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(R)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-cyanophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(3-hydroxy-1-phenylpropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-bromophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)butyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(diethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

(S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[2-amino-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-3-methylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(3-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-{(1S)-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1R)-1-(4-bromophenyl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-phenylethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(4-chlorophenyl)(cyano)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-phenylethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-4-pyrrolidin-1-ylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-4-morpholin-4-ylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-4-piperidin-1-ylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-chlorophenyl)-4-piperidin-1-ylbutyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-*N*-[(1*R*)-1-(4-chlorophenyl)-4-piperidin-1-ylbutyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-morpholin-4-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-piperidin-1-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-piperazin-1-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-pyrrolidin-1-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

N-(2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-Amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)-3-oxopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide;

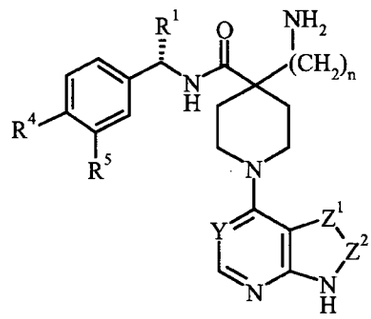
4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide; or

4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide.

It is to be understood that, insofar as compounds of Formula (I) defined above exist in optically active or racemic forms by virtue of the asymmetric carbon atom, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses the property of inhibiting PKB activity. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Racemic compounds and racemic intermediates thereof are drawn herein as flat structures whereas stereospecific compounds and stereospecific intermediates thereof are drawn with the appropriate stereochemistry indicated.

The invention also relates to any and all tautomeric forms of the compounds of Formula (I) which are inhibitors of PKB activity.

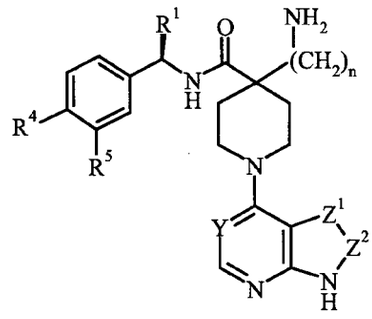
In one embodiment of the invention, the compound of Formula (I) has the configuration shown in Formula (IA):



(IA)

wherein Y, Z^1, Z^2, R^1, R^4, R^5 and n are as defined hereinbefore.

In another embodiment of the invention, the compound of Formula (I) has the configuration shown in Formula (IB):

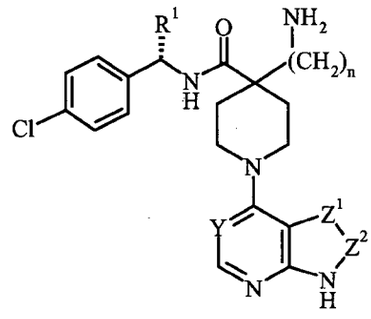


(IB)

wherein Y, Z^1, Z^2, R^1, R^4, R^5 and n are as defined hereinbefore.

Reference herein to a compound of Formula (I) should be understood to refer equally to a compound of Formula (I), (IA) or (IB).

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of Formula (IA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(IA)

wherein:

Y represents CH or N;

Z^1-Z^2 represents a group selected from CH=CH, N=CH and CH=N;

n is 0, 1 or 2; and

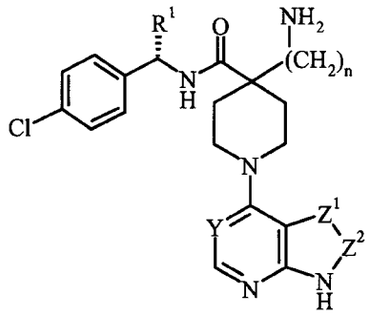
R^1 represents C_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_qNR^2R^3$ or C_{3-6}cycloalkyl; where

R^2 represents hydrogen or C_{1-3}alkyl;

R^3 represents C_{1-3}alkyl; and

p and q independently represent 2 or 3.

In a further embodiment of the invention, there is therefore provided a compound of Formula (IA) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(IA)

wherein:

Y represents CH or N;

Z^1-Z^2 represents a group selected from CH=CH, N=CH and CH=N;

R^1 represents C_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl or C_{3-6}cycloalkyl; and

n is 0, 1 or 2.

In one embodiment of the invention, there is provided a compound of Formula (I), (IA) or (IB) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula (I), (IA) or (IB) is other than (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula (I) is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for

example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid.

It will be understood that certain compounds of the present invention may exist in solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms. It is to be understood that the present invention encompasses all such solvated forms which are inhibitors of PKB activity.

The compounds of the Formula (I) may be administered in the form of a prodrug which is broken down in the human or animal body to give a compound of the Formula (I). Examples of prodrugs include in vivo hydrolysable esters of a compound of the formula (I). Various forms of prodrugs are known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition, which comprises a compound of the Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

The compound of Formula (I) will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg/m^2 body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed, for example 4-7 mg/kg twice daily. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the practitioner who is treating any particular patient may determine the optimum dosage.

For example, a pharmaceutical composition of the present invention suitable for oral administration could comprise 1-200 mg/ml of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, (such as (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide) in 0.5% hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

In the context of the present specification, the term "therapy" also includes "prophylaxis" unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

As used herein, the term “treatment” is intended to have its normal everyday meaning of dealing with a disease in order to entirely or partially relieve one, some or all of its symptoms, or to correct or compensate for the underlying pathology.

As used herein, the term “prophylaxis” is intended to have its normal everyday meaning and includes primary prophylaxis to prevent the development of the disease and secondary prophylaxis whereby the disease has already developed and the patient is temporarily or permamently protected against exacerbation or worsening of the disease or the development of new symptoms associated with the disease.

As a result of their PKB inhibitory activity, the compounds of Formula (I) of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by PKB activity, for example cancer. The types of

cancers which may be susceptible to treatment using compounds of Formula (I) of the present invention include, but are not limited to, ovarian cancer, cervical cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, glioma, glioblastoma, melanoma, prostate cancer, leukaemia, lymphoma, Non-Hodgkins lymphoma, gastric cancer, lung cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumour (GIST), glioma, thyroid cancer, bile duct cancer, endometrial cancer, renal cancer, anaplastic large cell lymphoma, acute myeloid leukaemia (AML), multiple myeloma, melanoma and mesothelioma. Breast cancer, and more specifically luminal breast cancer, may be particularly susceptible to treatment using compounds of the present invention.

It is envisaged that for the methods of treatment of cancer mentioned herein, the compound of Formula (I) will be administered to a mammal, more particularly a human being. Similarly, for the uses of a compound of Formula (I) for the treatment of cancer mentioned herein, it is envisaged that the compound of Formula (I) will be administered to a mammal, more particularly a human being.

According to a another aspect of the invention, there is therefore provided a compound of Formula (I) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention, there is provided a compound of Formula (I) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a disease mediated through PKB. In one embodiment of the invention, said disease mediated through PKB is cancer. In a further embodiment of the invention, said cancer is selected from ovarian cancer, cervical cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, glioma, glioblastoma, melanoma, prostate cancer, leukaemia, lymphoma, Non-Hodgkins lymphoma, gastric cancer, lung cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumour (GIST), glioma, thyroid cancer, bile duct cancer, endometrial cancer, renal cancer, anaplastic large cell lymphoma, acute myeloid leukaemia (AML), multiple myeloma, melanoma and mesothelioma. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from breast cancer, Non-Hodgkins lymphoma, pancreatic cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, prostate cancer and lung cancer. In one particular embodiment, said cancer is breast cancer, more particularly luminal breast cancer.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of Formula (I) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of a disease mediated through PKB. In one embodiment of the invention, said disease mediated through PKB is cancer. In a further embodiment of the invention, said cancer is selected from ovarian cancer, cervical cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, glioma, glioblastoma, melanoma, prostate cancer, leukaemia, lymphoma, Non-Hodgkins lymphoma, gastric cancer, lung cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumour (GIST), glioma, thyroid cancer, bile duct cancer, endometrial cancer, renal cancer, anaplastic large cell lymphoma, acute myeloid leukaemia (AML), multiple myeloma, melanoma and mesothelioma. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from breast cancer, Non-Hodgkins lymphoma, pancreatic cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, prostate cancer and lung cancer. In one particular embodiment, said cancer is breast cancer, more particularly luminal breast cancer.

According to a further aspect of the invention, there is provided the use of a compound of Formula (I) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the preparation of a medicament for the treatment of cancer. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from ovarian cancer, cervical cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, glioma, glioblastoma, melanoma, prostate cancer, leukaemia, lymphoma, Non-Hodgkins lymphoma, gastric cancer, lung cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumour (GIST), glioma, thyroid cancer, bile duct cancer, endometrial cancer, renal cancer, anaplastic large cell lymphoma, acute myeloid leukaemia (AML), multiple myeloma, melanoma and mesothelioma. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from breast cancer, Non-Hodgkins lymphoma, pancreatic cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, prostate cancer and lung cancer. In one particular embodiment, said cancer is breast cancer, more particularly luminal breast cancer.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of using a compound of Formula (I) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of cancer. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from ovarian cancer, cervical cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, glioma, glioblastoma, melanoma, prostate cancer, leukaemia, lymphoma, Non-

Hodgkins lymphoma, gastric cancer, lung cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumour (GIST), glioma, thyroid cancer, bile duct cancer, endometrial cancer, renal cancer, anaplastic large cell lymphoma, acute myeloid leukaemia (AML), multiple myeloma, melanoma and mesothelioma. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from breast cancer, Non-Hodgkins lymphoma, pancreatic cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, prostate cancer and lung cancer. In one particular embodiment, said cancer is breast cancer, more particularly luminal breast cancer.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of treating a human suffering from a disease in which inhibition of PKB is beneficial, comprising the steps of administering to a person in need thereof of a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) as defined hereinbefore, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment of the invention, the disease in which inhibition of PKB is beneficial is cancer. In a further embodiment of the invention, said cancer is selected from ovarian cancer, cervical cancer, colorectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer, glioma, glioblastoma, melanoma, prostate cancer, leukaemia, lymphoma, Non-Hodgkins lymphoma, gastric cancer, lung cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, gastrointestinal stromal tumour (GIST), glioma, thyroid cancer, bile duct cancer, endometrial cancer, renal cancer, anaplastic large cell lymphoma, acute myeloid leukaemia (AML), multiple myeloma, melanoma and mesothelioma. In one embodiment of the invention, said cancer is selected from breast cancer, Non-Hodgkins lymphoma, pancreatic cancer, hepatocellular cancer, gastric cancer, prostate cancer and lung cancer. In one particular embodiment, said cancer is breast cancer, more particularly luminal breast cancer.

The cancer treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:-

(i) other antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, temozolamide and nitrosoureas); antimetabolites (for example gemcitabine and antifolates

such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, and hydroxyurea); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere and polokinase inhibitors); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, fulvestrant, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) anti-invasion agents (for example c-Src kinase family inhibitors like 4-(6-chloro-2,3-methylenedioxyanilino)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-tetrahydropyran-4-yloxyquinazoline (AZD0530; International Patent Application WO 01/94341) and N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-{6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-ylamino}thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), and metalloproteinase inhibitors like marimastat, inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function or antibodies to Heparanase);

(iv) inhibitors of growth factor function: for example such inhibitors include growth factor antibodies and growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [Herceptin™], the anti-EGFR antibody panitumumab, the anti-erbB1 antibody cetuximab [Erbitux, C225] and any growth factor or growth factor receptor antibodies disclosed by Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); such inhibitors also include tyrosine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, ZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin-4-amine (CI 1033), erbB2 tyrosine kinase inhibitors such as lapatinib, inhibitors of the hepatocyte growth factor family, inhibitors of the platelet-

derived growth factor family such as imatinib, inhibitors of serine/threonine kinases (for example Ras/Raf signalling inhibitors such as farnesyl transferase inhibitors, for example sorafenib (BAY 43-9006)), inhibitors of cell signalling through MEK and/or AKT kinases, inhibitors of the hepatocyte growth factor family, c-kit inhibitors, abl kinase inhibitors, IGF receptor (insulin-like growth factor) kinase inhibitors; aurora kinase inhibitors (for example AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) and cyclin dependent kinase inhibitors such as CDK2 and/or CDK4 inhibitors;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, [for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab (Avastin™) and VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors such as 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-methoxy-7-(1-methylpiperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (ZD6474; Example 2 within WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)quinazoline (AZD2171; Example 240 within WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) and SU11248 (sunitinib; WO 01/60814), compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354 and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v\beta 3$ function and angiostatin)];

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 and WO 02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

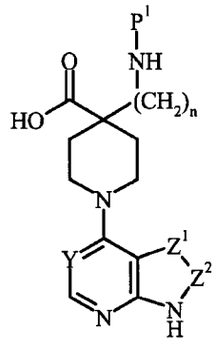
(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony

stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

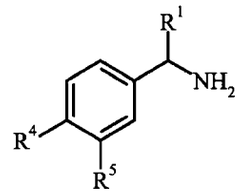
A compound of the invention, or a salt thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of such compounds or structurally related compounds. Functional groups may be protected and deprotected using conventional methods. For examples of protecting groups such as amino and carboxylic acid protecting groups (as well as means of formation and eventual deprotection), see T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Certain processes for the synthesis of compounds of Formula (I) are provided as a further feature of the invention. Thus, according to a further aspect of the invention there is provided a process for the preparation of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises a process (a), (b), (c) or (d) (wherein the variables are as defined hereinbefore for compounds of Formula (I) unless otherwise defined):

(a) reaction of an acid of Formula (II) with an amine of Formula (III):



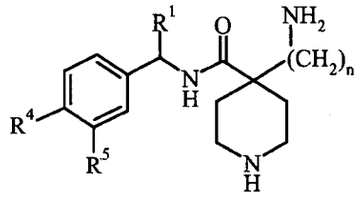
(II)



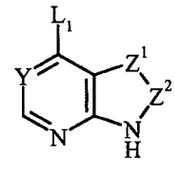
(III)

wherein P^1 represents a suitable protecting group, for example tert-butoxycarbonyl;

(b) reaction of a carboxamide of Formula (IV) with a bicyclic heterocycle of Formula (V):



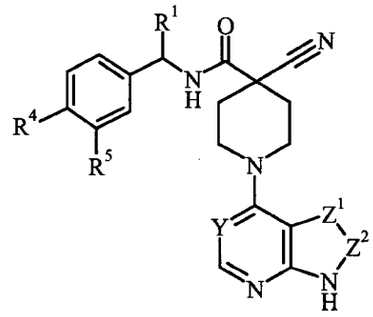
(IV)



(V)

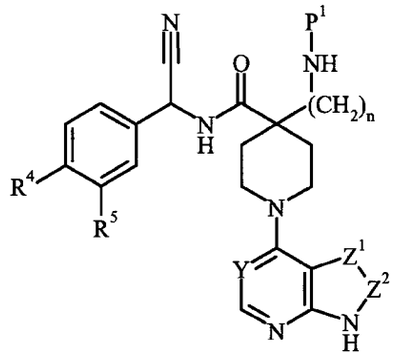
wherein L_1 represents a suitable leaving group, for example chlorine;

(c) when n is 1, hydrogenation of a compound of Formula (VI): or



(VI)

(d) when R^1 represents aminomethyl, hydrogenation of a compound of Formula (VII):



(VII)

wherein P^1 represents a suitable protecting group, for example tert-butoxycarbonyl;

and thereafter, if necessary:

(i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

(ii) removing any protecting groups; and/or

(iii) forming a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Examples of conversions of a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I), are well known to those skilled in the art, and include functional group interconversions such as hydrolysis, hydrogenation, hydrogenolysis, oxidation or reduction, and/or further functionalisation by standard reactions such as amide or metal-catalysed coupling, or nucleophilic displacement reactions.

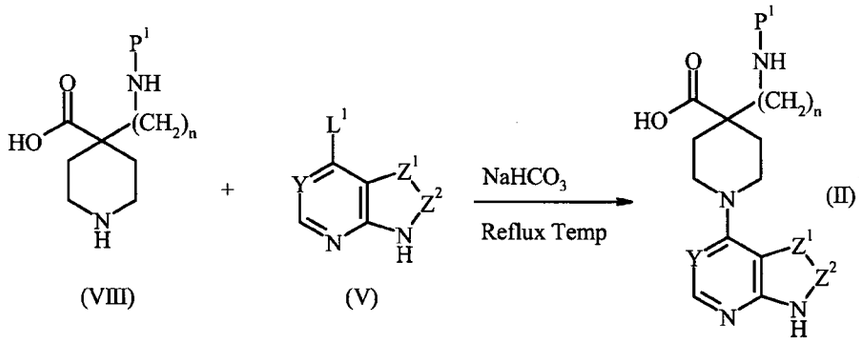
Specific reaction conditions for processes (a), (b), (c) and (d) above are as follows: Process (a) - acids of Formula (II) and amines of Formula (III) may be reacted together in the presence of a suitable coupling reagent, for example O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), and a suitable base, for

example N,N'-diisopropylethylamine (DIPEA), in a suitable solvent, for example dimethylacetamide (DMA), and at a suitable temperature, for example 50 to 70°C, more suitably about 60°C;

Process (b) – carboxamides of Formula (IV) and heterocycles of Formula (V) may be reacted together in the presence of a suitable base, for example N,N'-diisopropylethylamine (DIPEA), in a suitable solvent, for example butan-1-ol, and at a suitable temperature, for example 50 to 70°C, more suitably about 60°C;

Processes (c) and (d) – compounds of Formula (VI) or (VII) dissolved in a suitable solvent, for example ethanol, may be hydrogenated under an atmosphere of hydrogen in the presence of a suitable catalyst, for example Raney™ nickel, and a suitable base, for example ammonium hydroxide.

Compounds of Formula (II) may be prepared according to Scheme 1:

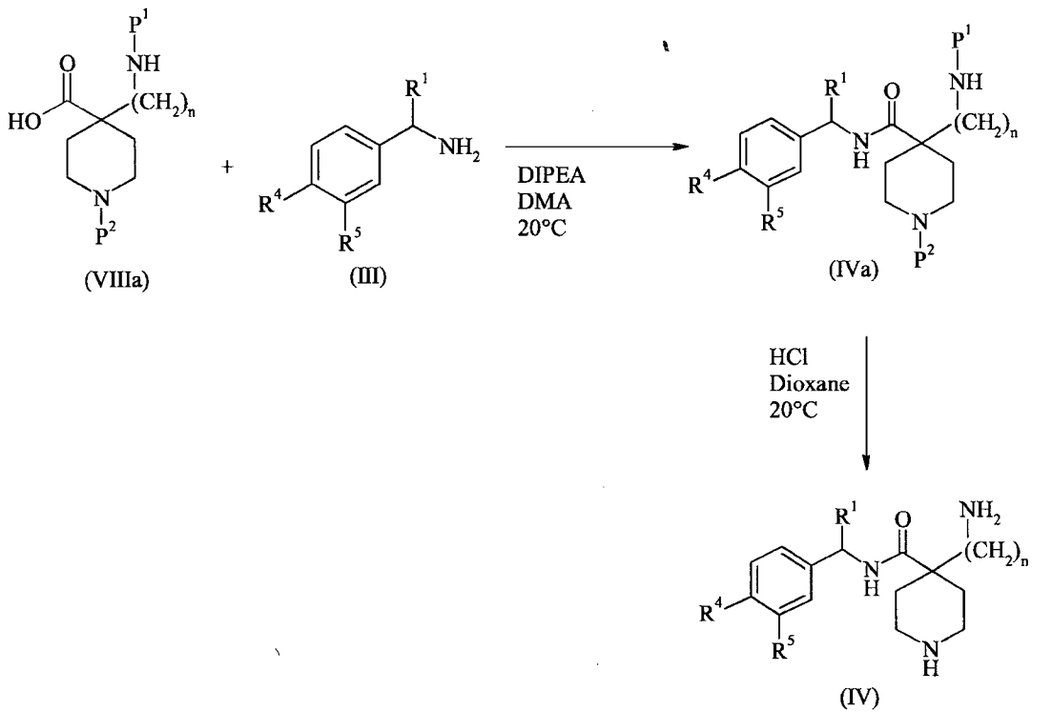


(VIII) (V)

Scheme 1

wherein P^1 is a suitable protecting group, for example tert-butoxycarbonyl, L^1 is a suitable leaving group, for example chlorine, and all other variables are as defined hereinbefore.

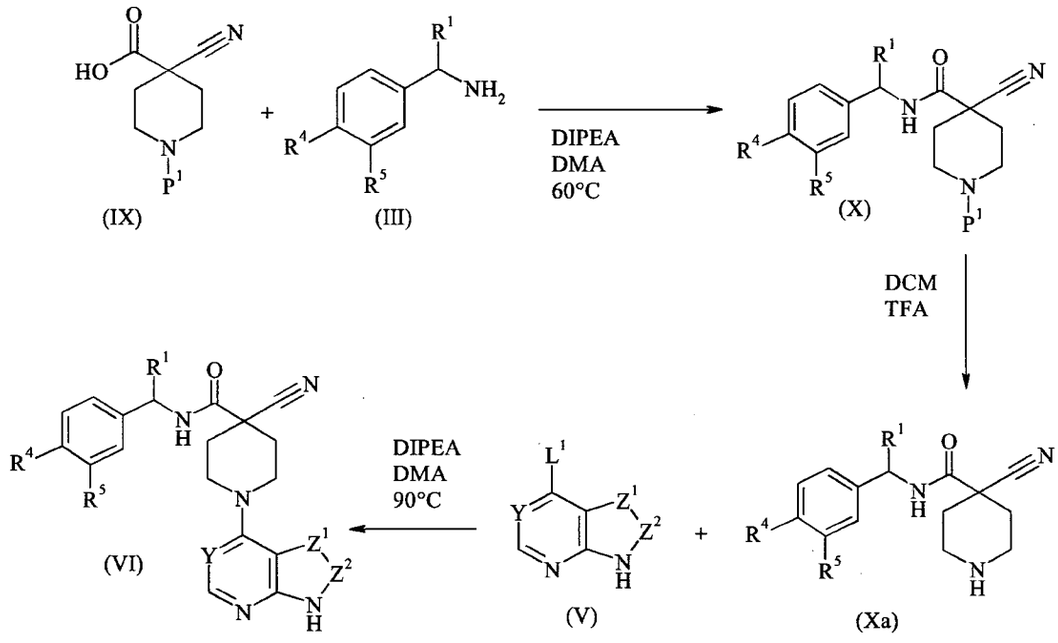
Compounds of Formula (IV) may be prepared according to Scheme 2:



Scheme 2

wherein P^1 and P^2 are suitable protecting groups, for example tert-butoxycarbonyl, and all other variables are as defined hereinbefore.

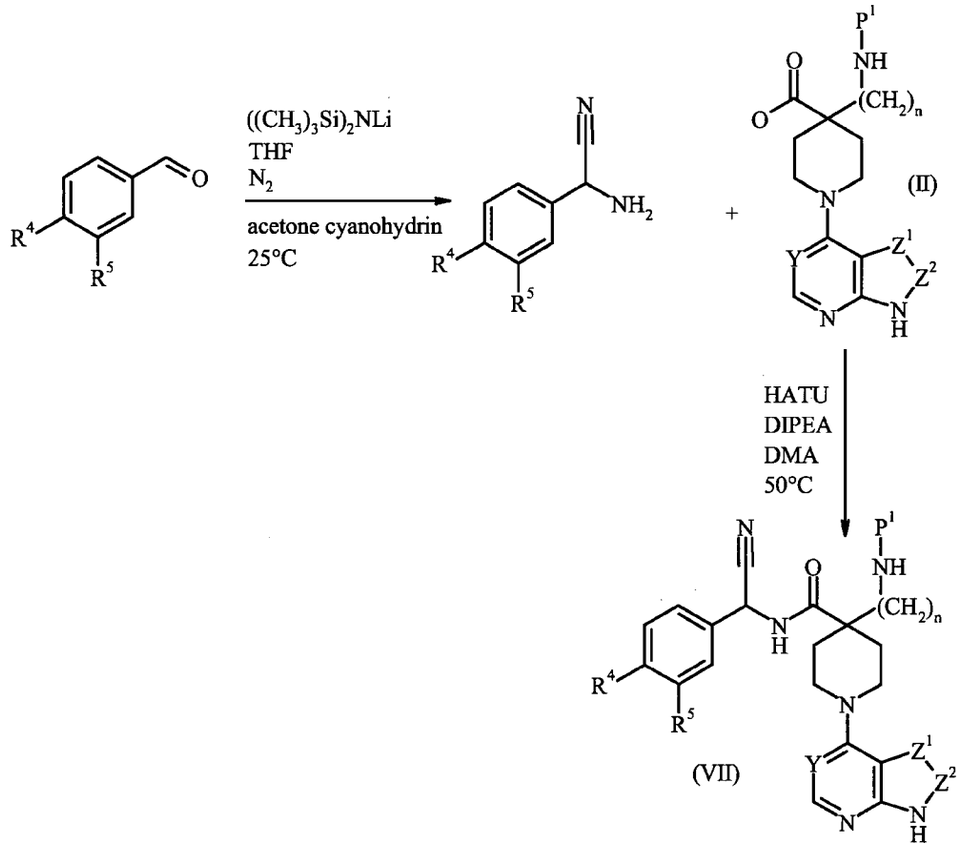
Compounds of Formula (VI) may be prepared according to Scheme 3:



Scheme 3

wherein P^1 is a suitable protecting group, for example tert-butoxycarbonyl, and all other variables are as defined hereinbefore.

Compounds of Formula (VII) may be prepared according to Scheme 4:



Scheme 4

wherein P^1 represents a suitable protecting group, for example tert-butoxycarbonyl, and all other variables are as defined hereinbefore.

Compounds of Formulas (III), (V), (VIII) and (IX) are commercially available, known in the literature, prepared by standard processes known in the art, or may be prepared according to the processes decribed herein.

The following examples are for illustration purposes and are not intended to limit the scope of this application. Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention. All starting materials are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Generally, with respect to the following Examples:

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18 to 25°C;

(ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate or anhydrous sodium sulfate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600 to 4000 Pascals; 4.5 to 30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;

(iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and / or analytical LC-MS, and reaction times where given are for illustration only.

(v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;

(vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 500 MHz using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO-d_6) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; bs, broad singlet;

(viii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

(ix) Mass spectra (MS) and LC-MS data were generated on an LC-MS system where the HPLC component comprised generally either an Agilent 1100, Waters Alliance HT (2790 & 2795) equipment or an HP1100 pump and Diode Array with CTC autosampler and was run on a Phenomenex Gemini C18 5µm, 50 x 2 mm column (or similar) eluting with either acidic eluent (for example, using a gradient between 0 - 95% water / acetonitrile with 5% of a 1% formic acid in 50:50 water:acetonitrile (v/v) mixture), or basic eluent (for example, using a gradient between 0 - 95% water / acetonitrile with 5% of a 0.1% 880 Ammonia in acetonitrile mixture); and the MS component comprised generally a Waters ZQ mass spectrometer scanning over an appropriate mass range. Chromatograms for Electrospray (ESI) positive and negative Base Peak Intensity, and UV Total Absorption Chromatogram from 220-300nm, are generated and values for m/z are given; generally, only ions which

indicate the parent mass are reported and unless otherwise stated the value quoted is the (M+H)+ for positive ion mode and (M-H)- for negative ion mode;

(x) unless stated otherwise compounds containing an asymmetrically substituted carbon and/or sulfur atom have not been resolved;

(xi) any microwave reactions were carried out in either a Biotage Optimizer EXP, or a CEM Explorer microwave;

(xii) preparative high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Gilson instrument using the following conditions:

Column: C18 reversed-phase silica, for example, Waters 'Xbridge', 5 μm silica, 19 x 100 mm, or 30 x 100 mm, using decreasingly polar solvent mixtures as eluent (decreasing ratio of Solvent A to Solvent B)

Solvent A: Water with 1% ammonium hydroxide

Solvent B: Acetonitrile

Flow rate: 28 ml / min or 61 ml / min

Gradient: Tailored to suit each compound – generally 7-10 min in length

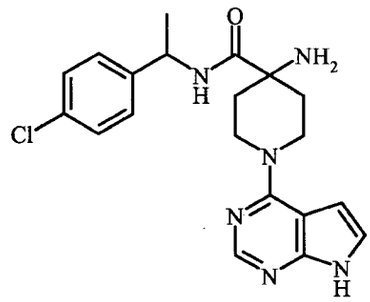
Wavelength: 254 nm

Abbreviations

Boc	Tert-butoxycarbonyl
CAS™	Chemical Abstracts Service
DCM	dichloromethane
DIPEA	N,N'-diisopropylethylamine
DEA	diethylamine
DMA	dimethylacetamide
DMF	dimethylformamide
HATU	*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
LCMS	liquid chromatography mass spectroscopy
LDA	lithium diisopropylamide
MPLC	medium pressure liquid chromatography
NMP	N-methylpyrrolidinone
OBD	optimum bed density

PTFE	polytetrafluoroethylene
SCX	strong cation exchange
SFC	supercritical flow chromatography
TBME	t-butyl methyl ether
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

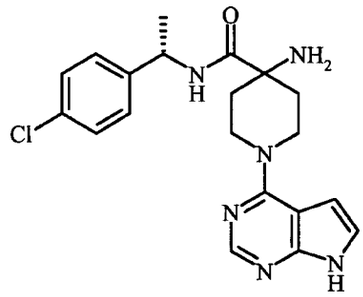
Example 1: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



4-(tert-Butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (362 mg), 1-(4-chlorophenyl)ethanamine (172 mg), N-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (231 mg) and 1-hydroxybenzotriazole (163 mg) were stirred together in DMF (2 mL) under nitrogen for 16 hours. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (20 mL) and brine (4x 20 mL). The organics were combined, dried over MgSO4 and evaporated in vacuo. The resultant white solid was dissolved in 1,4-dioxane (5 mL) and a 4M solution of HCl in 1,4-dioxane (5 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 16 hours, then diluted with diethyl ether (50 mL). The crude product was isolated by filtration as the HCl salt which was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. This material was purified by preparative LCMS using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a white solid (168 mg, 42%).

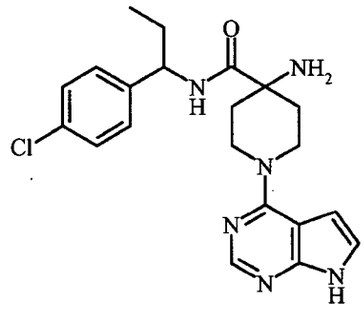
1H NMR (d6-dmso, 400MHz) 1.33-1.49 (m, 5H), 1.84-2.04 (m, 2H), 2.12-2.22 (br s, 2H), 3.54 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.62 (s, 1H).
MS m/e MH+ 399.

Example 2: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.418 g) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.361 g), (S)-1-(4-chlorophenyl)ethanamine (0.140 mL) and DIPEA (0.524 mL) in DMA (10 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60°C for 4 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. This crude material was then treated with a 20% solution of TFA in DCM (10 mL) and stirred at room temperature. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. This material was purified by preparative LCMS using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a white solid (0.281 g, 70.4 %).
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (3H, d), 1.42 - 1.45 (2H, m), 1.88 - 2.01 (2H, m), 2.27 (2H, s), 3.49 - 3.59 (2H, m), 4.34 - 4.44 (2H, m), 4.83 - 4.90 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s).
MS m/e MH^+ 399.

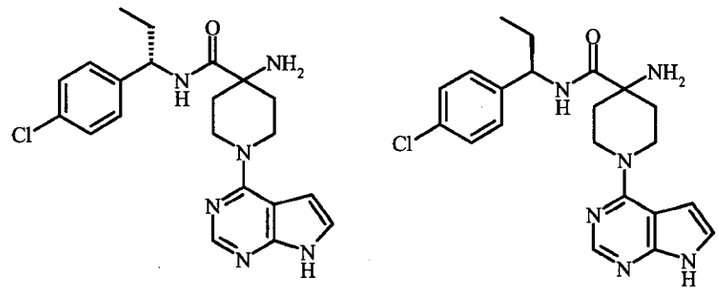
Example 3: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.209 g) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.181 g), 1-(4-chlorophenyl)propan-1-amine (0.085 g) and DIPEA (0.262 mL) in DMA (10 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60°C for 4 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. This crude material was then treated with a 20% solution of TFA in DCM (10 mL) and stirred at room temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. This material was purified by preparative LCMS using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a white solid (0.138 g, 66.8 %).

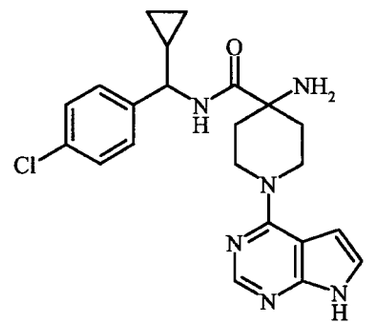
^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (3H, t), 1.42 - 1.55 (2H, m), 1.72 - 1.79 (2H, m), 1.91 - 2.05 (2H, m), 2.21 (2H, s), 3.54 – 3.62 (2H, m), 4.38 – 4.45 (2H, m), 4.65 – 4.70 (1H, m), 6.61 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.31 (1H, d), 8.12 (1H, s).
MS m/e MH^+ 413.

Examples 3A and 3B: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide and (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Racemic 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide **(Example 3)** was purified by preparative chiral-HPLC. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford Isomer 1 (first to elute, 41 mg) as a white solid, and Isomer 2 (second to elute, 41 mg) as a white solid. Analytical data was identical to the original sample. Chiral analytical HPLC analysis (using a 20μm Chiralpak AS (250mm x 4.6mm) column, with an eluent mixture of iso-hexane/(EtOH/MeOH 50/50)/TEA 90/10/0.1, 1 mL/min at 25°C, injecting 10μl of a 1mg/mL solution in EtOH) showed each enantiomer to be distinct from each other and enantiomerically pure (e.e. = 100%).

Example 4: 4-amino-N-((4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



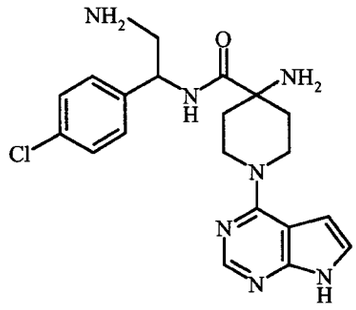
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.228 g) was added to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.181 g), (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanamine **(Intermediate 3)** (0.091 g) and DIPEA (0.261

mL) in DMA (5 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 50 °C for 1 hour. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. This crude material was suspended in dichloromethane (25 mL), and TFA (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour, then the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford the crude material as a white solid. This material was triturated under cold methanol to give the pure product, 4-amino-N-((4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a white solid (0.167 g, 79 %).

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.27 - 0.37 (2H, m), 0.48 - 0.52 (2H, m), 1.18 - 1.24 (1H, m), 1.40 - 1.48 (2H, m), 1.88 - 2.02 (2H, m), 2.20 (2H, s), 3.50 - 3.59 (2H, m), 4.15 (1H, t), 4.36 - 4.42 (2H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.35 - 7.40 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 425.

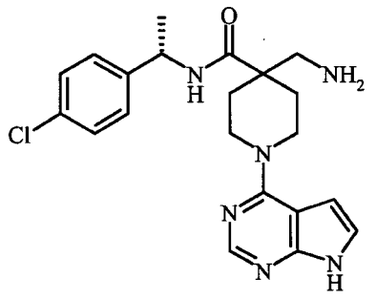
Example 5: 4-amino-N-(2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Trifluoroacetic acid (3 mL) was added to tert-butyl 4-(2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 6)** (0.514 g) in DCM (100 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 25 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product

was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness. This material was then further purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% methanolic ammonia (7*N*) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a colourless gum (0.047 g, 11.4 %).
1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 - 1.51 (2H, m), 1.86 - 1.94 (2H, m), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.77 - 2.86 (2H, m), 3.18 (2H, s), 3.51 - 3.59 (2H, m), 4.35 - 4.44 (2H, m), 4.70 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.30 - 7.32 (2H, m), 7.35 - 7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.62 (1H, s).
MS m/e MH^+ 414.

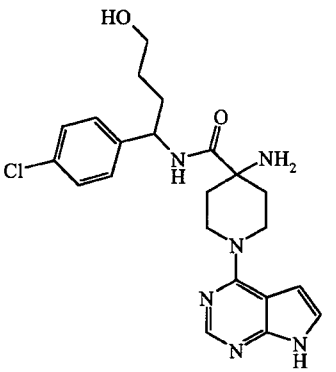
Example 6: (S)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Trifluoroacetic acid (2 mL, 25.96 mmol) was added to (S)-tert-butyl (4-(1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate **(Intermediate 13)** (0.257 g, 0.5 mmol) in DCM (20 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 25°C for 1 hour. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% 7N ammonia/MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.095 g, 46.0 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.39 (3H, d), 1.43 - 1.50 (4H, m), 2.05 - 2.14 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.37 - 3.47 (2H, m), 4.20 - 4.25 (2H, m), 4.96 - 5.04 (1H, t), 6.55 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.37 (4H, s), 8.11 (1H, s), 8.49 (1H, d), 11.61 (1H, s).
MS m/e MH^+ 413.

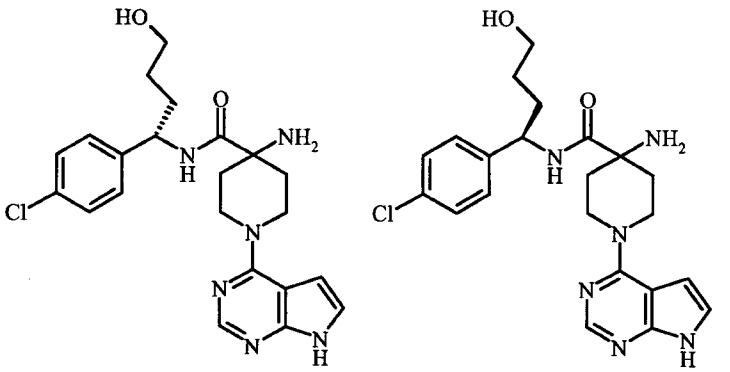
Example 7: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Trifluoroacetic acid (2 ml, 25.96 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 17)** (140 mg, 0.26 mmol) at 20 °C and the resulting solution stirred for 1 hour. The solution was then diluted with methanol, applied to a 10g SCX column and eluted with methanol followed by 2N NH_3/MeOH. Fractions containing product were combined, concentrated by evaporation and purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μm silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (58.0 mg, 50.8 %) as a colourless solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.28 - 1.51 (4H, m), 1.69 - 1.80 (2H, m), 1.90 - 2.03 (2H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.37 - 4.43 (3H, m), 4.71 - 4.76 (1H, m), 6.59 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.36 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.33 (1H, d), 11.64 (1H, s).
MS m/e MH^+ 443.

Examples 7A and 7B: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide and (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

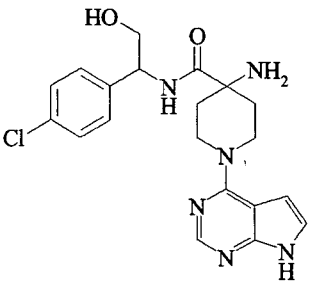


DIPEA (2.85 mL, 16.0 mmol) was added to 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)piperidine-4-carboxamide **(Intermediate 72)** (1.04 g, 3.19 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.490 g, 3.19 mmol) in ethanol (15.96 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 65°C overnight. The crude product was analysed by LCMS and evaporated to dryness. The crude solid was then purified by ion exchange chromatography, using an SCX-2 column. The product was eluted from the column using 20% 7*N* ammonia in methanol / DCM. The crude mixture was then re-purified by flash silica chromatography (eluent 0-10% 7*N* ammonia / MeOH in DCM) and pure fractions evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (63.9 %) (racemate) as a fine white solid. The racemate was chirally resolved by supercritical flow chromatography (SFC) to afford the pure enantiomers in yields of 272mg (19%) and 245mg (17%) respectively. The NMR spectra for both enantiomers were identical.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.38-1.42 (2H, m), 1.46-1.49 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.92-2.03 (2H, m), 2.19 (2H, s), 3.55-3.58 (2H, d), 4.38 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.75-4.76 (1H, d), 6.59 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.36 (4H, s), 8.15 (1H, s), 8.32-8.34 (1H, d), 11.65 (1H, s, exchange);

MS m/e MH^+ 443; HPLC t_R = 1.66 min.

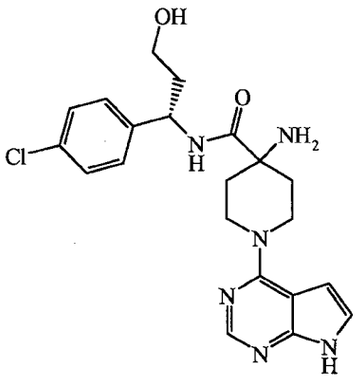
Example 8: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



tert-Butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 18)** (137 mg, 0.27 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (2 mL). The solution was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using a SCX column. The residue was loaded onto the column in methanol and washed with methanol. The desired product was eluted from the column using 2M ammonia in methanol and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (111 mg, quant.) as a colourless crystalline solid.

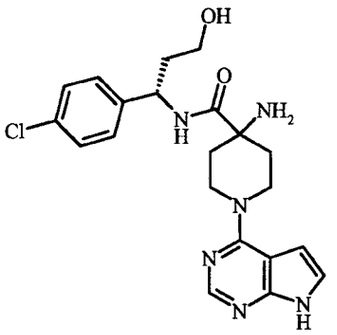
^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 - 1.49 (2H, m), 1.85 - 2.09 (2H, m), 3.48 - 3.69 (4H, m), 4.35 - 4.48 (2H, m), 4.72 - 4.81 (1H, m), 4.90 - 4.96 (1H, m), 6.58 (1H, br, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.30 - 7.40 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.45 - 8.53 (1H, m), 11.64 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H)+ = 415; HPLC t_R = 1.57 min.

Example 9: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9)



HCl (4M in Dioxane) (3.00 mL, 12.00 mmol) was added to (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 22)** (1.27 g, 2.40 mmol) in dichloromethane (20 mL). The resulting suspension was stirred at 20 °C for 16 hours. The reaction mixture was filtered through a PTFE filtercup and the crude solid was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5μm silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% TFA) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.200 g, 19.4 %) as a white solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 (2H, d), 1.86 (1H, d), 1.90 - 1.93 (1H, m), 2.19 (2H, s), 3.38 (2H, q), 3.51 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.38 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.88 (1H, d), 6.58 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.43 (1H, d), 11.63 (1H, s), m/z (ESI+) (M+H)+ = 429; HPLC tR = 1.46 min.

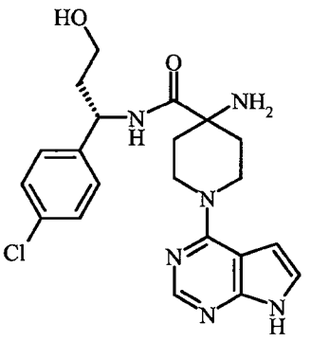
Example 9 alternative route 1: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



N-Ethyldiisopropylamine (1.676 ml, 9.62 mmol) was added to (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide **(Intermediate 49)** (1g, 3.21 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.493 g, 3.21 mmol) in butan-1-ol (15 ml). The resulting solution was stirred at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (842mg) as a white foam. (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide was stirred in ethyl acetate (7 mL) for 18 hours. The solid was collected by filtration, washed with a small amount of ethyl acetate and vacuum oven dried at 55°C for 18 hours to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.585 g, 42.5 %) as a white solid. m/z (ES+) (M+H)+ = 429; HPLC tR= 1.60 min.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.80 - 2.02 (4H, m), 2.17 (2H, s), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.59 (2H, m), 4.34 - 4.41 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.88 (1H, d), 6.57 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.42 (1H, d), 11.62 (1H, s)

Example 9 alternative route 2: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

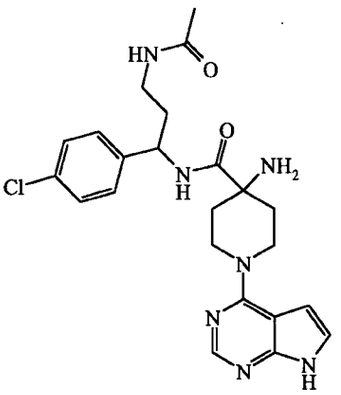


(S)-3-Amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 47)** (2.055 g, 11.07 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (4g, 11.07 mmol) and DIPEA (5.80 ml, 33.20 mmol) in DMA (40 ml). HATU (4.63 g, 12.18 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20°C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness then diluted with EtOAc (300 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness and triturated with dioxane (40ml) to afford (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 22)** (4.82 g, 82 %) as a white solid. (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 22)** (4.82 g, 82 %) was suspended in dioxane (40.0 ml) and 4M hydrogen chloride in dioxane (7.69 ml, 221.36 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperatre for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µm silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (1.200 g, 25.3 %) as a white solid.

m/z (ES+) (M+H)+ = 429; HPLC tR= 1.67 min.

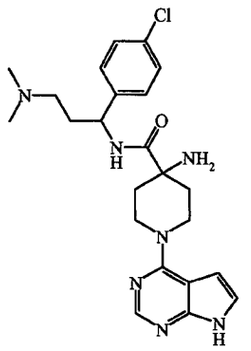
^{1}H NMR matches previous.

Example 10: N-(3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propyl)-4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride (4M) in 1,4-Dioxane (0.430 mL, 1.72 mmol) was added to tert-butyl 4-(3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 28)** (98 mg, 0.17 mmol) in DCM (4mL) at 20°C. The resulting suspension was stirred at 20 °C for 70 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford N-(3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propyl)-4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (15.00 mg, 18.5 %) as a white dry film. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 -1.47 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.85 (1H, t), 1.89 - 1.93 (1H, m), 2.10 (2H, s), 3.00 (2H, t), 3.55 (2H, d), 4.36 - 4.40 (2H, m), 4.80 (1H, d), 6.58 - 6.60 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.34 - 7.39 (4H, m), 7.80 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.39 (1H, s), 11.64 (1H, s) No visible NH2. m/z (ESI+) (M+H)+ = 470; HPLC tR = 1.56 min.

Example 11: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

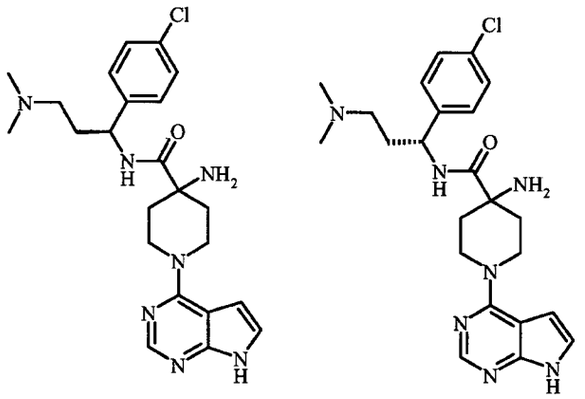


Hydrogen chloride (4M in 1,4-dioxane, 1.01 mL, 4.05 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 34)** (0.045 g, 0.08 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (2 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 16 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.034 g, 92 %) as a colourless gum.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.57 (2H, m), 1.66 (2H, br.s), 1.81 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.18 - 2.36 (4H, m), 3.67 (3H, m), 4.50 (2H, m), 5.00 (1H, dt), 6.52 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.29 (2H, d), 8.33 (1H, s), 9.07 (1H, d), 9.61 (1H, s).

MS m/e MH^+ 456

Examples 11A and 11B: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide and (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Racemic 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide **(Example 11)** (231 mg, 0.51 mmol) was chirally separated on a Chiralpak AD-H SFC (250mm x 20mm) column, using supercritical fluid chromatography, elution solvent 7:3 CO_2/(EtOH + 0.1% DEA). The appropriate fractions for the first eluted isomer were evaporated and the residue triturated with diethyl ether to give 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (59 mg, 25%) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (2H, ddd), 1.83 (2H, dt), 1.86 - 2.01 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.14 (2H, t), 3.56 (2H, ddd), 4.39 (2H, ddd), 4.83 (1H, dt), 6.58 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.63 (1H, s).

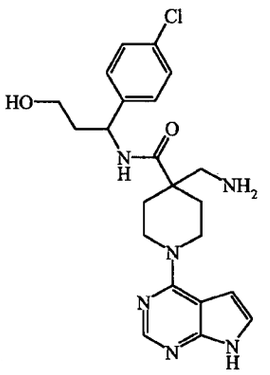
MS m/e MH^+ 456.5.

The appropriate fractions for the second eluted isomer were evaporated and the residue triturated with diethyl ether to give 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (43 mg, 19%) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (2H, ddd), 1.83 (2H, dt), 1.86 - 2.01 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.14 (2H, t), 3.56 (2H, ddd), 4.39 (2H, ddd), 4.83 (1H, q), 6.58 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 456.4, 458.4

Example 12: 4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

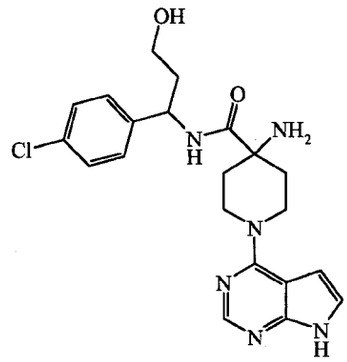


O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (106 mg, 0.28 mmol) was added to 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 12)** (100 mg, 0.27 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.055 mL, 0.32 mmol) in NMP (5 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 50 °C for 10 minutes then cooled to ambient temperature. 3-Amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 29)** (49.5 mg, 0.27 mmol) was added as a solution in NMP (2 mL) and the mixture was stirred at 22 °C for 16 hours. 4M HCl in dioxane (1 mL) was added and the mixture was stirred at 22 °C for a further 24 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 30% (2M NH_3 in MeOH) in DCM and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.095 g, 81 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.47 (2H, m), 1.80 - 1.96 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.69 (1H, s), 3.27 - 3.45 (4H, m), 4.26 (2H, ddd), 5.02 (1H, dd), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.33 - 7.39 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 556

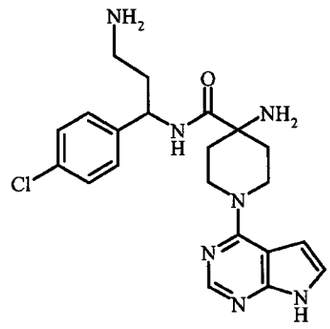
Example 13: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



TFA (0.7 mL) was added to a suspension of tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 36)** (175 mg, 0.33 mmol) in dichloromethane (7 mL) under argon. The resulting solution was stirred at 20°C for 16 hours. The solvents were removed in vacuo and the reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) with decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (99 mg, 69.8 %) as a white powder.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 -1.46 (2H, m), 1.81 - 1.91 (4H, m), 2.25 (2H, br s), 3.48 (2H, m), 3.35 - 3.54 (2H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.57 (1H, t), 4.87 (1H, m), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.45 (1H, d), 11.65 (1H, s). m/z (ESI+) (M+H)+ = 429; HPLC tR = 1.58 min.

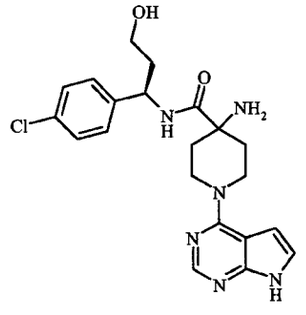
Example 14: 4-amino-N-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Trifluoroacetic acid (0.05 mL) was added to a stirred suspension of tert-butyl 4-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 38)** (7.0 mg) in DCM (1 mL) under argon at 25°C. The resulting suspension was stirred at 25°C for 2 days. The reaction mixture was evaporated to dryness to afford the di-TFA salt of 4-amino-N-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a partially solid oil (13.0 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 (1H, d), 2.01 (2H, m), 2.08 (1H, m) 2.41 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.61 (2H, t), 4.63 (2H, t), 5.02 (1H, q), 6.82 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.93 (3H, s br), 8.32 (1H, s), 8.59 (3H, s br), 8.96 (1H, d).
MS m/e MH^+ 428.

Example 15: (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

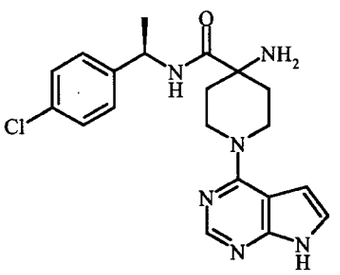


HCl (4M in dioxane) (0.378 mL, 1.51 mmol) was added to (*R*)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 42)** (0.160 g, 0.30 mmol) in DCM (3 mL). The resulting

suspension was stirred at 20 °C for 3 hours. The reaction mixture was evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5μm silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.051 g, 39.3 %) as a white solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (2H, d), 1.86 (1H, d), 1.90 - 1.93 (1H, m), 2.10 (2H, m), 3.37 (1H, t), 3.55 (2H, d), 4.40 (2H, d), 4.53 (2H, m), 4.88 (1H, d), 6.58 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.14 (1H, d), 8.43 (1H, d), 11.63 (1H, s) no visible NH2. MS m/e MH^+ 429; HPLC tR = 1.46 min.

Example 16: (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



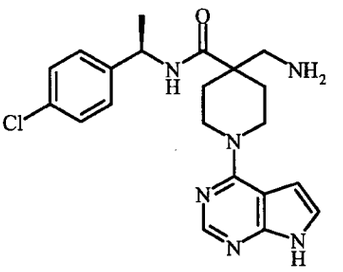
O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.418 g, 1.10 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.361 g, 1 mmol), (R)-1-(4-chlorophenyl)ethanamine (0.156 g, 1.00 mmol) and DIPEA (0.524 mL, 3.00 mmol) in DMA (10 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60°C for 4 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude material was treated with a 10% solution of TFA in DCM (5 mL) and stirred at room temperature. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative LCMS using

decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (R)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.211 g, 52.9 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.37 (3H, d), 1.39 – 1.48 (2H, m), 1.86 – 2.02 (2H, m), 2.19 (2H, s), 3.49 – 3.58 (2H, m), 4.34 – 4.43 (2H, m), 4.83 – 4.91 (1H, m), 6.56 – 6.59 (1H, m), 7.14 – 7.16 (1H, m), 7.32 – 7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 399.

Example 17: (R)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

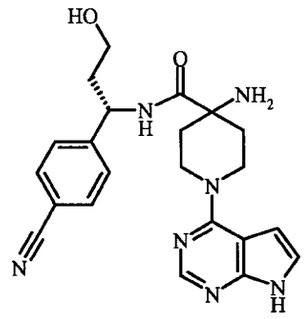


Raney® nickel (293 mg, 1.71 mmol) was added to a solution of (R)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide **(Intermediate 45)** (466 mg, 1.14 mmol), in ethanol (30 mL). Ammonium hydroxide (10 mL) was added. This mixture was first purged with nitrogen, then placed under a balloon of hydrogen and stirred for 36 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the solvent evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% 7*N* ammonia/MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (R)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (276 mg, 58.6 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.41 – 1.51 (2H, m), 1.61 (2H, s), 2.09 (2H, d), 2.68 (2H, s), 3.37 – 3.50 (2H, m), 4.18 – 4.28 (2H, m), 4.95 – 5.04 (1H, m), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.26 – 7.50 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.52 (1H, d), 11.66 (1H, s).

MS m/e MH^+ 413.

Example 18: (S)-4-amino-N-(1-(4-cyanophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

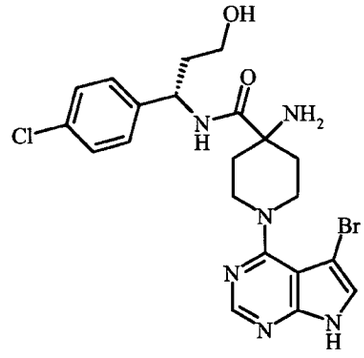


(S)-4-(1-amino-3-hydroxypropyl)benzonitrile **(Intermediate 46)** (195 mg, 1.11 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (400 mg, 1.11 mmol) and DIPEA (0.580 mL, 3.32 mmol) in DMA (5 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (463 mg, 1.22 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness then diluted with EtOAc (300 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-tert-butyl 4-(1-(4-cyanophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (267 mg, 46.4 %) as a white solid. (S)-tert-butyl 4-(1-(4-cyanophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (267 mg, 0.51 mmol) was suspended in dioxane (5.00 mL) and 4M hydrogen chloride in dioxane (0.769 mL, 22.14 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The product was then purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 21 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-cyanophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-

(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (70.0 mg, 15.1 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 - 1.47 (2H, m), 1.80 - 2.01 (4H, m), 2.17 (2H, s), 3.39 (2H, q), 3.52 - 3.59 (2H, m), 4.34 - 4.40 (2H, m), 4.58 (1H, t), 4.94 (1H, s), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.50 (2H, d), 7.76 - 7.79 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.52 (1H, s), 11.61 (1H, s). MS m/e MH^+ 420.

Example 19: (S)-4-amino-1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide

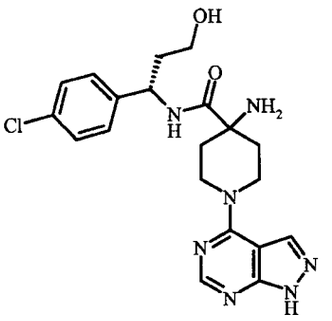


DIPEA (0.670 mL, 3.85 mmol) was added to (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide **(Intermediate 49)** (400 mg, 1.28 mmol) and 5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **(Intermediate 50)** (298 mg, 1.28 mmol) in butan-1-ol (6 mL). The resulting solution was stirred at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 6% MeOH with ammonia in DCM. The product was then purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford (S)-4-amino-1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide (70.0 mg, 10.8 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 - 1.50 (2H, m), 1.81 - 1.92 (2H, m), 2.04 - 2.20 (4H, m), 3.37 - 3.44 (4H, m), 3.91 (2H, t), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, m), 7.33 - 7.38 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, d), 12.18 (1H, s).

MS m/e MH^+ 510.

Example 20: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

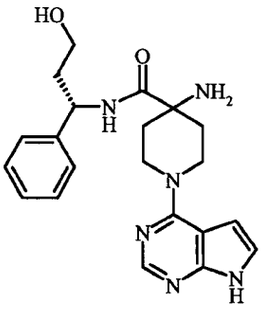


DIPEA (0.419 mL, 2.41 mmol) was added to (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide **(Intermediate 49)** (250 mg, 0.80 mmol) and 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (124 mg, 0.80 mmol) in butan-1-ol (5 mL). The resulting solution was stirred at 60 °C for 6 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (112 mg, 32.5 %) as a white solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.49 (2H, t), 1.79 - 2.01 (4H, m), 3.39 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.57 (1H, t), 4.88 (1H, m), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.22 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.45 (1H, d), 13.52 (1H, s).

MS m/e MH^+ 430.

Example 21: (S)-4-amino-N-(3-hydroxy-1-phenylpropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

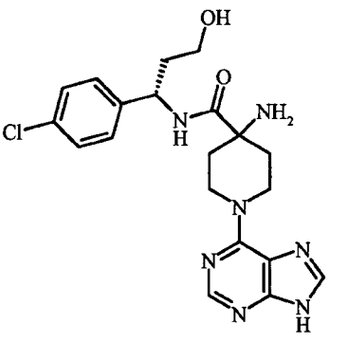


(S)-3-Amino-3-phenylpropan-1-ol hydrochloride (260 mg, 1.38 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 21)** (500 mg, 1.38 mmol) and DIPEA (0.967 mL, 5.53 mmol) in DMA (5 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (579 mg, 1.52 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness then diluted with EtOAc (300 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Fractions were evaporated to afford (S)-tert-butyl 4-(3-hydroxy-1-phenylpropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (334 mg, 48.8 %) as a white solid. The product (334 mg, 0.67 mmol) was suspended in dioxane (5.00 mL) and 4M hydrogen chloride in dioxane (0.961 mL, 27.67 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The resulting gum was triturated with EtOAc to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give (S)-4-amino-N-(3-hydroxy-1-phenylpropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (93 mg, 17.0 %) as an off white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.44 (2H, t), 1.82 - 2.03 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.40 (2H, t), 4.49 (1H, t), 4.90 (1H, d), 6.58 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.21 - 7.23 (1H, m), 7.30 - 7.31 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.41 (1H, d), 11.62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 395.

Example 22: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide

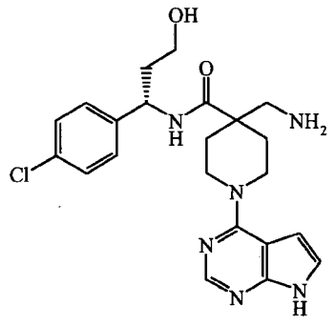


DIPEA (0.335 mL, 1.92 mmol) was added to (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide **(Intermediate 49)** (200 mg, 0.64 mmol) and 6-chloro-9H-purine (99 mg, 0.64 mmol) in butan-1-ol (4 mL). The resulting solution was stirred at 60°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(9H-purin-6-yl)piperidine-4-carboxamide (141 mg, 51.1 %) as a white solid.

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (2H, t), 1.78 - 2.00 (4H, m), 3.34 - 3.41 (2H, m), 3.61 (2H, s), 4.53 (1H, t), 4.88 (1H, d), 5.02 (2H, s), 7.30 - 7.39 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.17 - 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, d), 13.02 (1H, s).

MS m/e MH^+ 430.

Example 23: (S)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

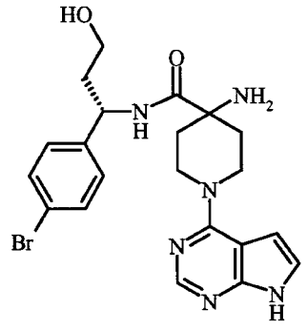


(S)-3-Amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 47)** (247 mg, 1.33 mmol) was added in one portion to 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 12)** (500 mg, 1.33 mmol) and DIPEA (0.698 mL, 4.00 mmol) in DMA (6 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (557 mg, 1.47 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20°C for 2 hours then 20°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL), and washed sequentially with water (20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-tert-butyl (4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate (428 mg, 59.2 %) as a colourless gum. The product (428 mg) was dissolved in dioxane (6.00 mL) and 4M hydrogen chloride in dioxane (0.925 mL, 26.64 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µm silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (S)-4-(aminomethyl)-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (192 mg, 32.5 %) as a white dry film.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 1.47 (2H, m), 1.79 - 1.84 (1H, m), 1.89 - 1.99 (1H, m), 2.09 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.36 - 3.42 (4H, m), 4.25 (2H, d), 4.57 (1H, s), 5.01 (1H, d), 6.55 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.33 - 7.36 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.61 (1H, s).

MS m/e MH^+ 443.

Example 24: (S)-4-amino-N-(1-(4-bromophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



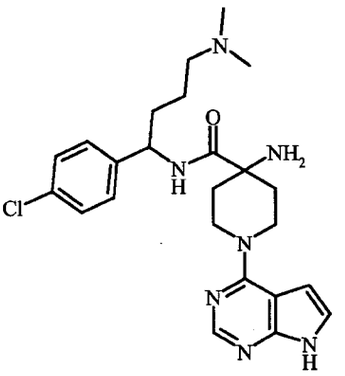
(S)-3-Amino-3-(4-bromophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 51)** (191 mg, 0.83 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (300 mg, 0.83 mmol) and DIPEA (0.435 mL, 2.49 mmol) in DMA (5 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (347 mg, 0.91 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20°C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness then diluted with EtOAc (300 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Fractions were evaporated to afford (S)-tert-butyl 4-(1-(4-bromophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (212 mg, 44.5 %) as a white solid. The product (212 mg, 0.36 mmol) was suspended in dioxane (5.00 mL) and 4M hydrogen chloride in dioxane (0.577 mL, 16.6 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The product

was then purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5μm silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-bromophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (51.0 mg, 13.0 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 - 1.46 (2H, m), 1.79 - 2.01 (4H, m), 2.15 (2H, s), 3.37 (2H, q), 3.51 - 3.58 (2H, m), 4.37 (2H, t), 4.52 (1H, t), 4.86 (1H, d), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.27 (2H, d), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.42 (1H, d), 11.62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 473.

Example 25: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)butyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



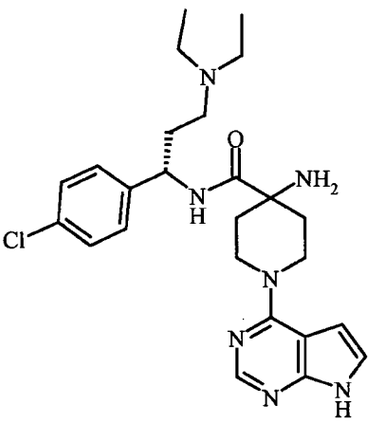
1-(4-Chlorophenyl)-N4,N4-dimethylbutane-1,4-diamine **(Intermediate 57)** (330 mg, 1.46 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (526 mg, 1.46 mmol) and DIPEA (0.763 mL, 4.37 mmol) in DMA (5 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (609 mg, 1.60 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 50 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL), and washed sequentially with water (20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 5 to 10% MeOH with ammonia in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)butylcarbamoyl)-1-(7H-

pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (423 mg, 51.0 %) as a colourless gum. tert-Butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)butylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (423 mg, 0.74 mmol) was dissolved in DCM (5.00 mL) and TFA (1 mL) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product which was triturated with diethyl ether to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-(dimethylamino)butyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (245 mg, 35.8 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.26 - 1.33 (2H, m), 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 1.87 - 2.01 (2H, m), 2.08 (6H, s), 2.18 (2H, t), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.31 (1H, d), 11.62 (1H, s).

MS m/e MH^+ 470.

Example 26: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(diethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



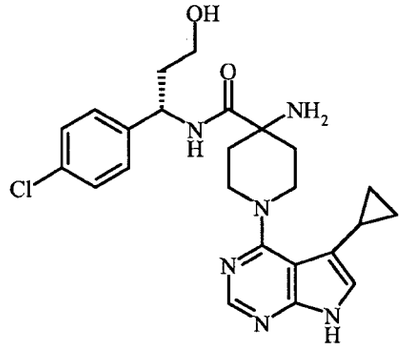
(S)-1-(4-Chlorophenyl)-N3,N3-diethylpropane-1,3-diamine **(Intermediate 60)** (119 mg, 0.49 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (179 mg, 0.49 mmol) and DIPEA (0.259 mL, 1.48 mmol) in DMA (5 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (207 mg, 0.54 mmol) was added and

the resulting solution was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (25 mL), and washed sequentially with water (20 mL) and saturated brine (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 5 to 10% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(diethylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (189 mg, 65.5 %) as a colourless gum. (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(diethylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (189 mg, 0.33 mmol) was dissolved in DCM (5.00 mL) and TFA (1 mL) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude product which was triturated with diethyl ether to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(diethylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (70.0 mg, 29.3 %) as a white foam.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 0.94 (6H, d), 1.42 - 1.49 (2H, m), 1.86 - 2.01 (4H, m), 2.43 (2H, m), 3.51 - 3.59 (2H, m), 4.37 - 4.43 (2H, m), 4.84 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.15 - 7.16 (1H, d), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.59 (1H, s), 11.63 (1H, s).

MS m/e MH^+ 484.

Example 27: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



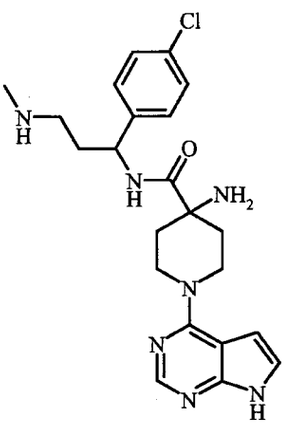
Hydrogen chloride 4M in dioxane (0.923 mL, 3.69 mmol) was added to (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 65)** (420 mg, 0.74 mmol) in dioxane (25 mL). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The product was then purified by preparative LCMS (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% ammonia) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (25.0 mg, 7.2 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66 - 0.70 (2H, m), 0.86 - 0.91 (2H, m), 1.41 - 1.50 (2H, m), 1.81 - 2.13 (5H, m), 3.35 - 3.43 (4H, m), 3.99 - 4.07 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.46 (1H, s).

MS m/e MH^+ 470.

Example 28: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



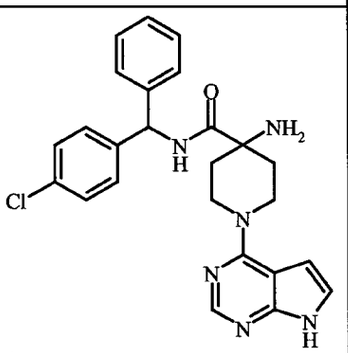
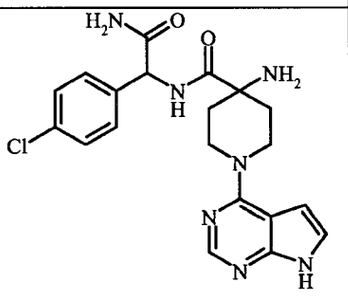
Hydrogen chloride (4M in dioxane, 0.461 mL, 1.84 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 68)** (10 mg, 0.02 mmol) in a mixture of DCM (3 mL) and methanol (1 mL) at 22°C. The resulting solution was stirred at 22°C for 2 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified by ion exchange

chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 30% (2M NH_3 in MeOH) in DCM and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (7 mg, 86 %) as a colourless gum.

^{1}H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.44 (2H, m), 1.83 (2H, dt), 1.87 - 2.01 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.25 (2H, br.s), 2.42 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.84 (1H, br.s), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.57 (1H, s), 11.63 (1H, s).
MS m/e MH^+ 442.4.

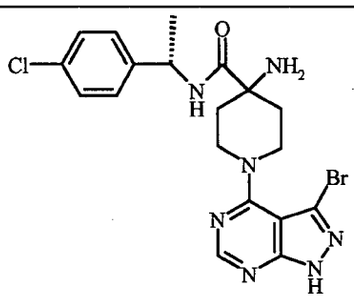
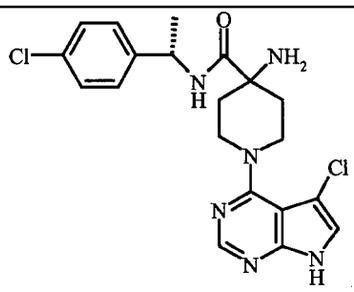
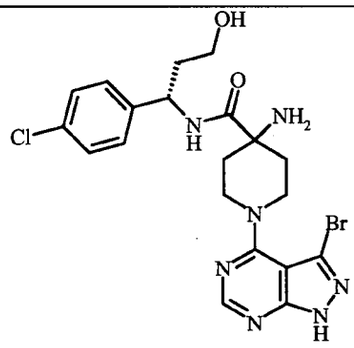
The compounds of the invention listed in Table A below were made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described in Example 2.

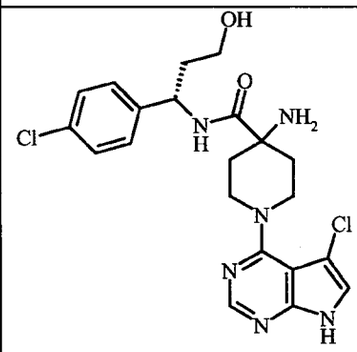
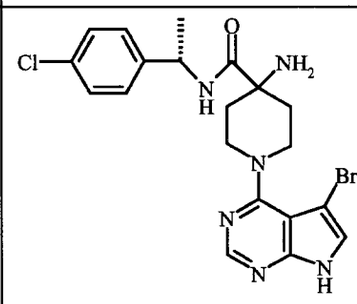
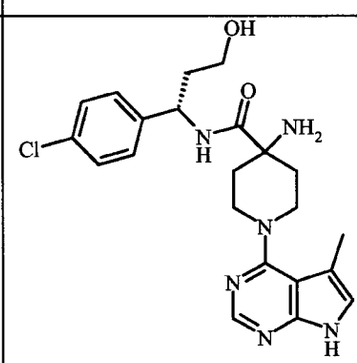
Table A

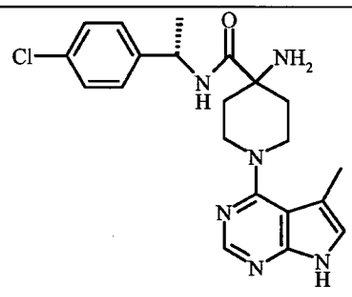
No.	Compound Name	Structure	NMR / MS
29	4-amino-N-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.42 - 7.25 (9H, m), 7.17 - 7.15 (1H, m), 6.60 - 6.58 (1H, m), 6.07 (1H, s), 4.45 - 4.39 (2H, m), 3.59 - 3.51 (2H, m), 2.34 - 2.27 (2H, m), 2.02 - 1.93 (2H, m), 1.52 - 1.46 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H)+ = 461; HPLC t_R = 2.21 min.
30	4-amino-N-[2-amino-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45 - 7.39 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.17 - 7.15 (1H, m), 6.58 - 6.57 (1H, m), 5.30 (1H, s), 4.48 - 4.38 (2H, m), 3.55 - 3.46 (2H, m), 2.43 (2H, s), 2.03 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.82 (1H, m), 1.49 - 1.39 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H)+ = 428; HPLC t_R = 1.45 min.

The compounds of the invention listed in Table B below were made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described in Example 9 alternative route 1.

Table B

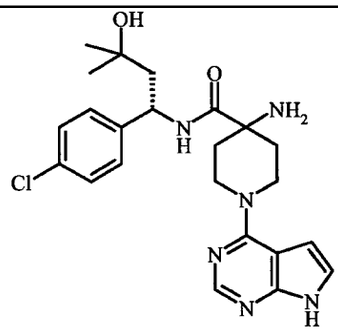
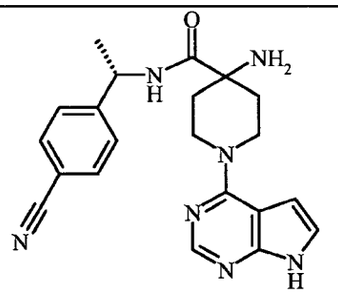
No.	Compound Name	Structure	NMR / MS
31	4-amino-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl] piperidine-4-carboxamide		MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 480; HPLC tR = 1.34 min.
32	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.42 – 1.51 (2H, m), 1.98 – 2.18 (4H, m), 3.36 – 3.48 (2H, m), 3.90 – 4.03 (2H, m), 4.82 – 4.96 (1H, m), 7.31 – 7.41 (4H, m), 7.45 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.98 – 12.18 (1H, m). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 433; HPLC tR = 1.96 min.
33	4-amino-1-(3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 1.53 (2H, m), 1.81 - 1.94 (2H, m), 1.98 - 2.14 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.55 - 3.62 (2H, m), 4.17 - 4.23 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, d), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.29 (1H, s), 8.46 (1H, d)

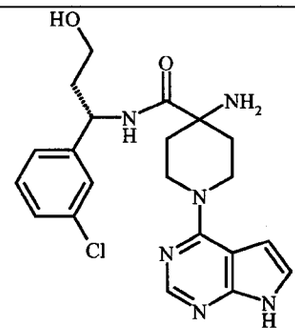
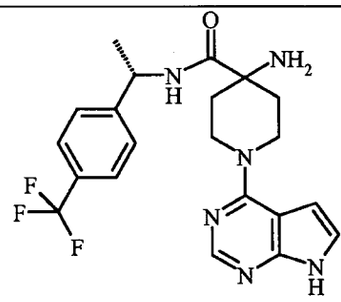
	piperidine-4-carboxamide		MS m/e MH+ 510
34	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(5-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.82 - 1.92 (2H, m), 2.01 - 2.15 (2H, m), 3.39 - 3.46 (4H, m), 3.93 - 3.99 (2H, m), 4.59 (1H, t), 4.90 (1H, m), 7.33 - 7.39 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.52 (1H, d), 12.14 (1H, s) MS m/e MH+ 463
35	4-amino-1-(5-bromo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl] piperidine-4-carboxamide		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.42 – 1.52 (2H, m), 2.02 – 2.23 (4H, m), 3.40 – 3.45 (2H, m), 3.85 – 3.99 (2H, m), 4.80 – 4.97 (1H, m), 7.33 – 7.40 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, d), 12.11 – 12.28 (1H, m). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 479; HPLC tR = 2.08 min.
36	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.79 - 2.13 (6H, m), 2.34 (3H, s), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.73 (2H, t), 4.59 (1H, t), 4.90 - 4.93 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.31 - 7.41 (4H, m), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, d), 11.50 (1H, s) MS m/e MH+ 443

37	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)ethyl]-1-(5-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.41 – 1.54 (2H, m), 1.96 – 2.17 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.31 – 3.43 (2H, m), 3.65 – 3.84 (2H, m), 4.81 – 4.97 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 – 7.44 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.45 (1H, s). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 413; HPLC tR = 1.41 min.

The compounds of the invention listed in Table C below were made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described in Example 9 alternative route 2.

Table C

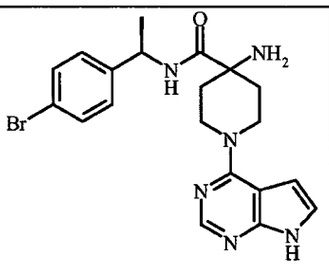
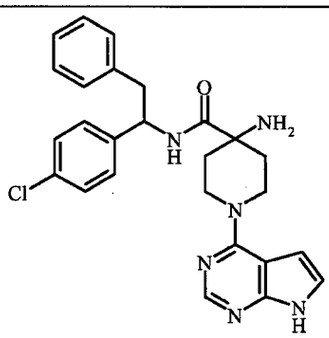
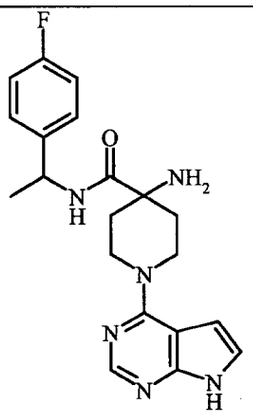
No.	Compound Name	Structure	NMR / MS
38*	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-3-methylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (399.902 MHz, DMSO-d6) δ 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 1H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 2H), 4.41 - 4.49 (m, 2H), 4.96 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 11.64 (s, 1H) m/z (ES+) (M+H)+ = 457.22
39	4-amino-N-[(1S)-1-(4-cyanophenyl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (3H, d), 1.51 (2H, d), 1.93 - 2.08 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.39 - 4.45 (2H, m), 4.94 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.16 - 7.17 (1H, d), 7.51 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.13 (1H, s),

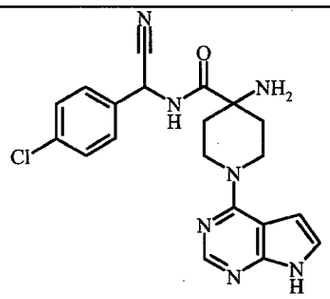
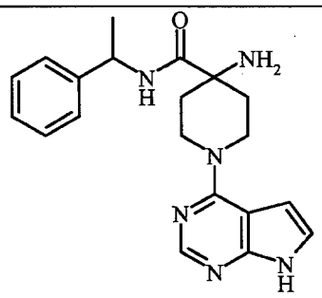
	carboxamide		8.47 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 390
40	4-amino-N-[(1S)-1-(3-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 (2H, t), 1.81 - 2.03 (4H, m), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.42 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.89 (1H, d), 6.58 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.26 - 7.28 (2H, m), 7.32 - 7.36 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 429
41	4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N-{(1S)-1-[4-(trifluoromethyl) phenyl]ethyl} piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (3H, d), 1.50 (2H, d), 1.93 - 2.06 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.39 - 4.44 (2H, m), 4.95 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.15 - 7.17 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 433

* Made by the same HATU coupling methodology as that described in Example 9 alternative route 2 and deprotected with TFA using the same methodology as described for Example 8.

The compounds of the invention listed in Table D below were made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described in Example 16.

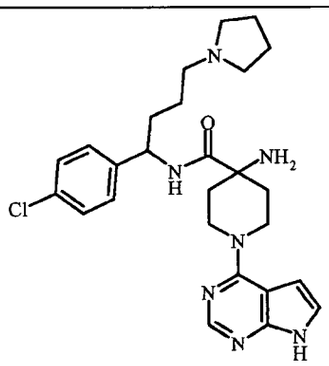
Table D

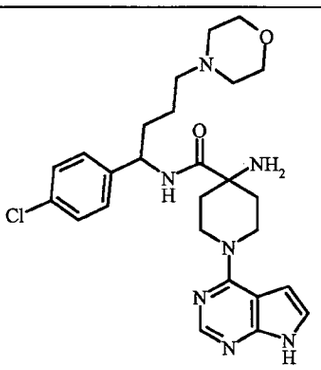
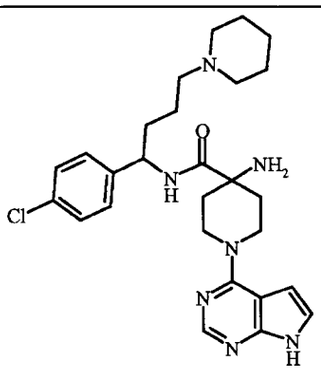
No.	Compound Name	Structure	NMR / MS
42	4-amino-N-[(1R)-1-(4-bromophenyl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (3H, d), 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.85 - 2.02 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.33 - 4.43 (2H, m), 4.80 - 4.88 (1H, s), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.29 (2H, m), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 443 RT = 1.69 min
43	4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-phenylethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.21 – 1.42 (2H, m), 1.72 – 1.94 (2H, m), 2.98 – 3.10 (2H, m), 3.44 – 3.62 (2H, m), 4.13 – 4.23 (1H, m), 4.24 – 4.35 (1H, m), 4.98 – 5.12 (1H, m), 6.54 (1H, d), 7.12 – 7.29 (6H, m), 7.32 – 7.44 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.63 (1H, s) MH+ = 475 RT = 2.31 min
44	4-amino-N-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (3H, d), 1.40 - 1.46 (2H, m), 1.87 - 1.91 (1H, m), 1.96 - 2.01 (1H, m), 2.16 (2H, s), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.43 (2H, m), 4.84 - 4.92 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.10 - 7.15 (3H, m), 7.34 - 7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 383 RT = 1.47 min,

45	4-amino-N-[(4-chlorophenyl)(cyano)methyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.42 – 1.58 (3H, m), 1.84 – 2.04 (2H, m), 3.49 – 3.64 (2H, m), 4.30 – 4.44 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.57 – 6.63 (1H, m), 7.13 – 7.19 (1H, m), 7.46 – 7.55 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s) MH+ = 410 RT = 1.79 min
46	4-amino-N-(1-phenylethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (3H, d), 1.89 - 2.03 (2H, m), 2.17 (2H, s), 3.50 - 3.57 (2H, m), 4.37 - 4.43 (2H, m), 4.84 - 4.92 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.15 (1H, dd), 7.19 - 7.26 (1H, m), 7.31 - 7.32 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 365 RT = 1.40 min,

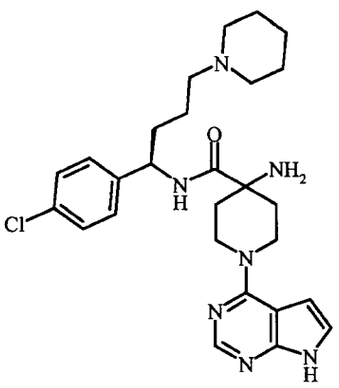
The compounds of the invention listed in Table E below were made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described in Example 25.

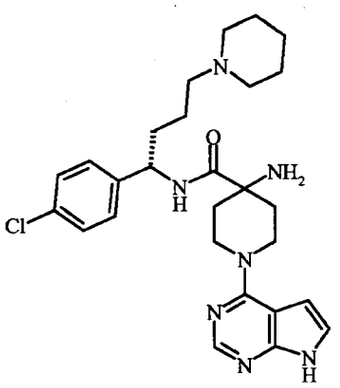
Table E

No.	Compound Name	Structure	NMR / MS
47	4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-4-pyrrolidin-1-ylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.49 (4H, m), 1.65 (4H, s), 1.69 - 1.77 (2H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 2.15 (2H, s), 2.34 (4H, s), 2.36 (2H, s), 3.53 - 3.58 (2H, m), 4.34 - 4.41 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.15 (1H, d), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s)

			MS m/e MH+ 496
48	4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-4-morpholin-4-ylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.32 - 1.37 (1H, m), 1.44 - 1.51 (1H, m), 1.57 - 1.76 (4H, m), 2.10 - 2.17 (2H, m), 2.26 - 2.35 (6H, m), 3.47 - 3.56 (6H, m), 4.51 (2H, d), 4.79 (1H, m), 6.62 - 6.64 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.32 - 7.34 (2H, d), 7.37 - 7.39 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.68 (1H, s) MS m/e MH+ 512
49	4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-4-piperidin-1-ylbutyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.37 (3H, m), 1.41 - 1.47 (6H, m), 1.66 - 1.73 (2H, m), 1.86 - 2.00 (2H, m), 2.16 - 2.24 (7H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.34 - 4.40 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 510

Example 49A and 49B: 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-chlorophenyl)-4-piperidin-1-ylbutyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide and 4-amino-*N*-[(1*R*)-1-(4-chlorophenyl)-4-piperidin-1-ylbutyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide





The individual stereoiomers of the racemate of Example 49 were separated using the same methodology as that described for Examples 11A and 11B.

1H NMR (500.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.41 (4H, m), 1.44 - 1.48 (6H, m), 1.68 - 1.71 (2H, m), 1.90 - 1.98 (4H, m), 2.21 (6H, m), 3.54 - 3.56 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.73 (1H, d), 6.58 (1H, q), 7.15 (1H, q), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.63 (1H, s)

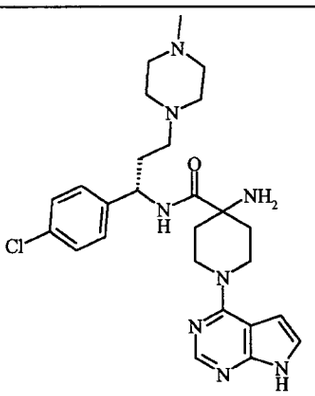
MS m/e MH+ 510

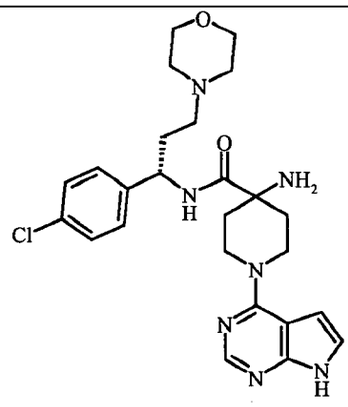
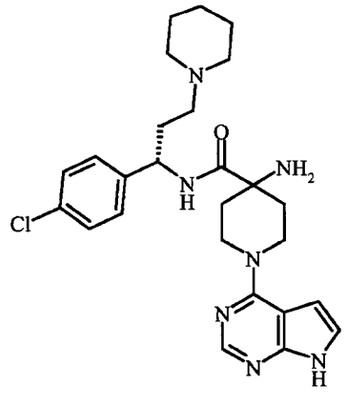
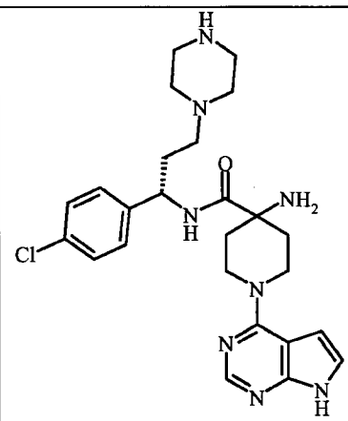
1H NMR (500.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.41 (4H, m), 1.44 - 1.48 (7H, m), 1.68 - 1.71 (2H, m), 1.90 - 1.98 (2H, m), 2.21 (6H, m), 3.54 - 3.56 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.73 (1H, d), 6.58 (1H, q), 7.15 (1H, q), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.63 (1H, s)

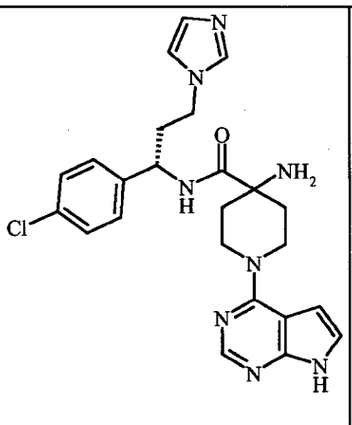
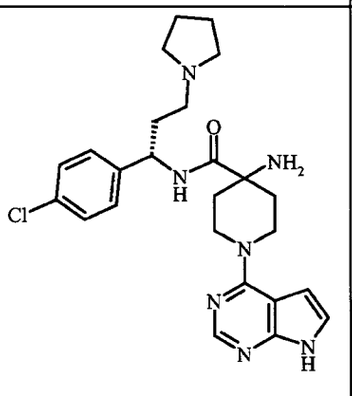
MS m/e MH+ 510

The compounds of the invention listed in Table F below were made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described in Example 26.

Table F

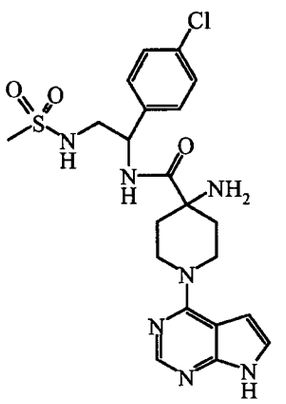
No.	Compound Name	Structure	NMR / MS
50	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.84 - 1.97 (4H, m), 2.13 (4H, s), 2.19 (2H, t), 2.31 - 2.34 (7H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.55 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 511

51	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-morpholin-4-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 (2H, m), 1.83 - 2.00 (4H, m), 2.20 (2H, t), 2.27 - 2.37 (4H, m), 3.51 - 3.63 (6H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.85 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.65 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 498
52	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-piperidin-1-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.33 - 1.50 (8H, m), 1.82 - 1.90 (4H, m), 2.15 (2H, t), 2.25 - 2.34 (4H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, d), 7.30 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.64 - 8.66 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 496
53*	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-piperazin-1-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.47 (2H, m), 1.82 - 1.99 (4H, m), 2.11 - 2.25 (6H, m), 2.67 - 2.69 (4H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 497

54	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.53 (2H, m), 1.86 - 2.04 (2H, m), 2.13 - 2.25 (4H, m), 3.52 - 3.61 (2H, m), 3.96 - 4.00 (2H, m), 4.34 - 4.42 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.31 (2H, d), 7.36 - 7.38 (2H, d), 7.56 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 479
55	4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-pyrrolidin-1-ylpropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide		1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.71 (5H, s), 1.84 - 2.02 (5H, m), 2.33 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.51 - 3.59 (2H, m), 4.36 - 4.43 (2H, m), 4.86 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.30 - 7.38 (5H, m), 8.12 (1H, s), 11.63 (1H, s) MS m/e MH+ 482

* Made by the same methodology as that described for Example 26 starting from 1-(2,4-dimethoxybenzyl)piperazine. The TFA deprotection in the final step was heated at 80°C to remove Boc and dimethoxybenzyl groups.

Example 56: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

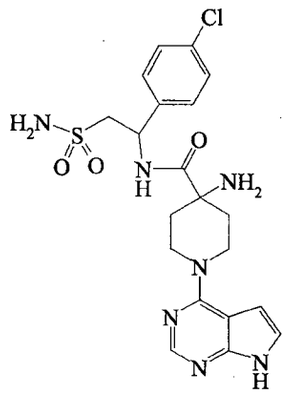


Tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 76)** (100 mg, 0.17 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (2 mL). The solution was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The residue was loaded onto the column in methanol and washed with methanol. The desired product was eluted from the column using 2M ammonia in methanol and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (79 mg, 95 %) as a colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 - 1.53 (2H, m), 1.85 - 2.07 (2H, m), 2.20 (2H, br, s), 2.85 (3H, s), 3.57 (2H, m), 4.34 - 4.46 (2H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 6.57 - 6.60 (1H, m), 7.12 - 7.19 (2H, m), 7.35 - 7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, br, s), 11.64 (1H, s)

MS m/e MH^+ = 492

Example 57: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



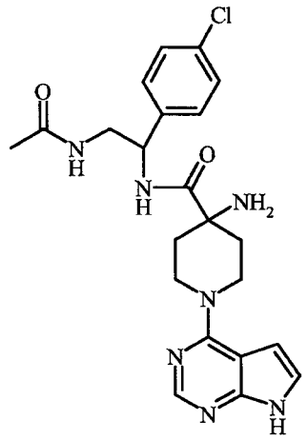
Tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 81)** (153 mg, 0.26 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (4 mL). The solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using ammonia in methanol (2M) and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethyl)-1-(7H-

pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (125 mg, 99 %) as a colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 - 1.53 (2H, m), 1.86 - 2.04 (2H, m), 3.35 - 3.40 (1H, m), 3.52 - 3.62 (2H, m), 3.68 (1H, dd), 4.33 - 4.41 (2H, m), 5.24 - 5.29 (1H, m), 6.56 - 6.60 (1H, m), 6.88 (2H, s), 7.13 - 7.17 (1H, m), 7.39 (4H, s), 8.13 (1H, s), 8.68 (1H, br, s), 11.63 (1H, s)

MS m/e MH^+ = 478

Example 58: N-(2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

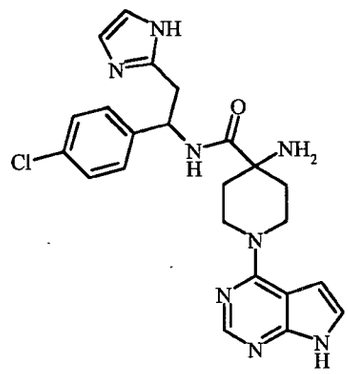


Tert-butyl 4-(2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 84)** (97 mg, 0.17 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (2 mL). The solution was stirred for 1 hours at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The residue was loaded onto the column in methanol and washed with methanol. The desired product was eluted from the column using 2M ammonia in methanol and pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-amino-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (80 mg, quant.) as a cream dry film.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (2H, t), 1.79 (3H, s), 1.83 - 2.04 (2H, m), 2.20 (2H, br, s), 3.32 - 3.38 (2H, m), 3.58 (2H, q), 4.32 - 4.42 (2H, m), 4.82 - 4.88 (1H, m), 6.56 - 6.60 (1H, m), 7.14 - 7.18 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.94 (1H, t), 8.13 (1H, s),

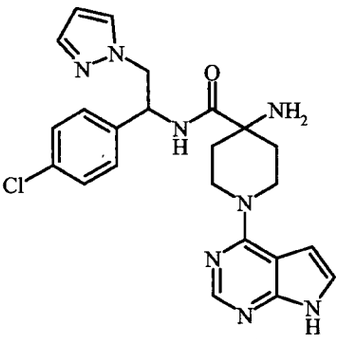
8.42 - 8.50 (1H, m), 11.63 (1H, s)
MS m/e MH^+ = 456

Example 59: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Trifluoroacetic acid (5 mL, 64.90 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 89)** (310 mg, 0.38 mmol) at room temperature and the resulting solution stirred for 30 minutes. Water (5-6 drops) was then added and stirring continued for a further 30 minutes. The resulting solution was diluted with methanol and applied to a 10g SCX column which was then eluted with MeOH followed by 2N NH_3 (in MeOH). Product-containing fractions were combined and concentrated by evaporation then triturated with MeCN / DMF (1:1) to give a pale yellow ppt. The precipitate was collected by filtration, washed with MeCN and dried under vacuum to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (130 mg, 72.8 %) as a cream solid.
1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.36 - 1.40 (2H, m), 1.85 - 1.93 (2H, m), 3.08 (2H, d), 3.55 (2H, m), 4.29 - 4.35 (2H, m), 5.18 (1H, q), 6.57 (1H, d), 6.85 (2H, s), 7.16 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.31 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.89 (1H, d), 11.63 (1H, br s)
m/z (ESI+) (M+H)+ = 465; HPLC tR = 1.62 min.

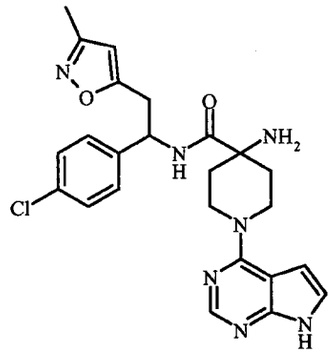
Example 60: 4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



TFA (0.7 mL) was added to a suspension of tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (180 mg, 0.32 mmol) in dichloromethane **(Intermediate 93)** (7 mL) under argon. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed in vacuo and the reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide as a white powder.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.33 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.14 (2H, s), 3.53 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.43 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.15 (1H, t), 6.56 (1H, q), 7.15 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.36 (2H d), 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.81 (1H, br d), 11.64 (1H, s); m/z (ESI+) (M+H)+ = 465.

Example 61: 4-amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

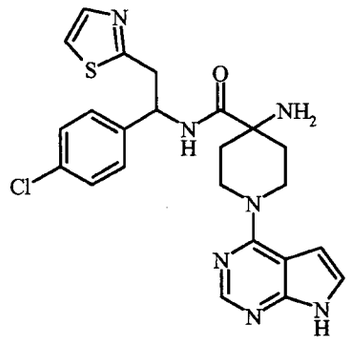


4-Amino-N-[1-(4-chlorophenyl)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)ethyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide was made from the appropriate starting materials using a process analogous to that described for Example 60.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (2H, d), 1.87 (2H, m), 2.14 (2H, s), 2.15 (3H, s), 3.17-3.33 (2H, m), 3.53 (2H, m), 4.31 (2H, m), 5.15 (1H, d), 6.06 (1H, s), 6.56 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.39 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.60 (1H, br d), 11.65 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

Example 62: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



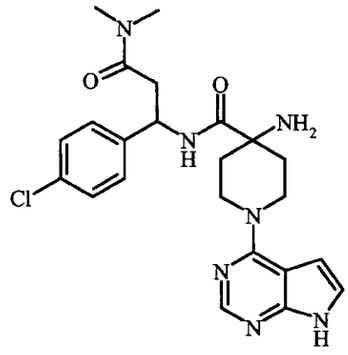
TFA (2.0 mL) was added to a suspension of tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 96)** (918 mg, 0.95 mmol) in dichloromethane (20 mL) under argon. The resulting solution was stirred at room temperature for one night. The solvents were removed in vacuo and the reaction mixture was purified by preparative HPLC using a

Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (259 mg, 56.8 %) as a white powder.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (2H, d), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, br s), 3.41-3.56 (4H, m), 4.30 (2H, m), 5.20 (1H, d), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.36 (4H, m), 7.54 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.75 (1H, br d), 11.70 (1H, br s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 482

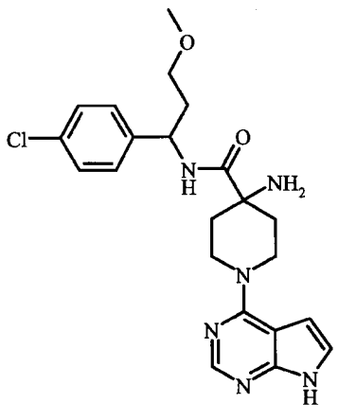
Example 63: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)-3-oxopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



TFA (1.0 mL) was added to a suspension of tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)-3-oxopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 98)** (770mg, 0.24 mmol) in dichloromethane (10 mL) under argon. The resulting solution was stirred at room temperature for one night. The solvents were removed in vacuo and the reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)-3-oxopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (74.0 mg, 64.8 %) as a white powder.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.52 (2H, m), 4.40 (2H, m), 5.15 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.35 (4H, s), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, br d), 11.66 (1H, br s);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 470

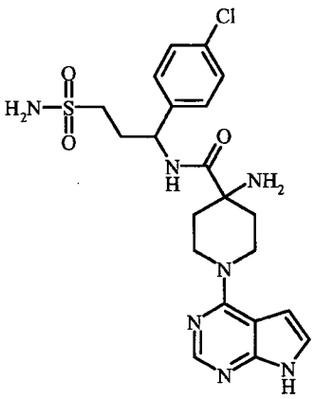
Example 64: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



Hydrogen chloride (4M in 1,4-dioxane, 1.151 mL, 4.60 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 101)** (50 mg, 0.09 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (2 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 2 days. The mixture was evaporated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH; pure fractions were evaporated to dryness and the residue was triturated with diethyl ether to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (39.0 mg, 96 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.44 (2H, m), 1.88 - 2.02 (5H, m), 2.46 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.28 (2H, t), 3.55 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.87 (1H, dt), 6.59 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.45 (1H, d), 11.63 (1H, s);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 443.4; HPLC tR = 1.87 min.

Example 65: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

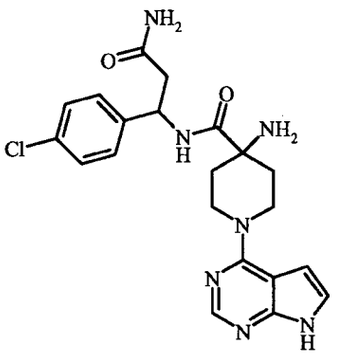


Hydrogen chloride (4M in dioxane, 0.676 mL, 2.70 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 105)** (16 mg, 0.03 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (5 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 20 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 30% (2M NH_3 in MeOH) in DCM and pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (12.00 mg, 90 %) as a colourless gum.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.48 (2H, m), 1.90 - 2.06 (2H, m), 2.09 - 2.24 (2H, m), 2.87 (1H, ddd), 3.02 (1H, ddd), 3.56 (2H, m), 3.56 (2H, d), 4.41 (2H, m), 4.91 (1H, br.s), 6.59 (1H, dd), 6.80 (2H, s), 7.16 (1H, dd), 7.38 - 7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, s), 11.64 (1H, s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 492.4, 494.3 ; HPLC tR = 1.60 min.

Example 66: 4-amino-N-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

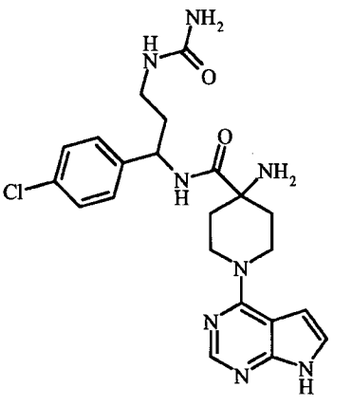


HCl in 1, 4-dioxane (4M) (0.228 mL, 0.91 mmol) was added to tert-butyl 4-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 108)** (99 mg, 0.18 mmol) in DCM (4 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The reaction mixture was filtered through a PTFE cup and the collected solid was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5µ silica, 30 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (9.00 mg, 11.1 %) as a cream solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.43 (2H, m), 1.93 -1.96 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.54 - 3.56 (2H, m), 4.36 - 4.40 (2H, m), 5.12 (1H, d), 6.58 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.32 - 7.37 (5H, m), 8.13 (1H, s), 8.76 (1H, d), 11.63 (1H, s), (no NH2 visible).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 442; HPLC tR = 1.47 min.

Example 67: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

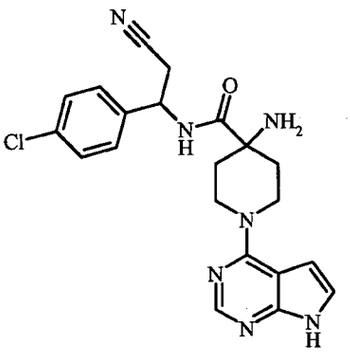


TFA (3 mL) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 112)** (379 mg, 0.66 mmol). The reaction was left to stir at 20 °C for 4 hours and then vacuumed to dryness. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 0.35M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude material. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (14.00 mg, 5.60 %) as a white solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 2.01 (1H, d), 2.91 (1H, t), 2.97 (2H, t), 3.55 (2H, d), 4.37 (2H, d), 4.78 (1H, d), 5.40 (2H, s), 5.95 (1H, t), 6.58 - 6.59 (1H, m), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.33 - 7.39 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, d), 11.63 (1H, s);

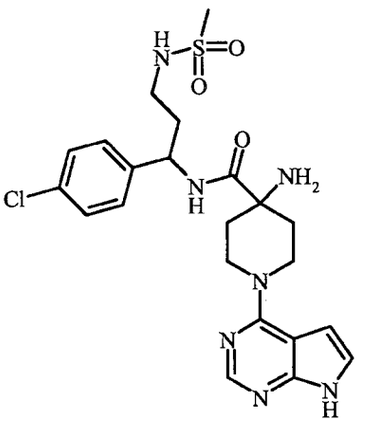
m/z (ESI+) (M+H)+ = 471; HPLC tR = 1.50 min.

Example 68: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide



HCl (4M) in 1,4-dioxane (2.011 mL, 8.04 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 114)** (0.281 g, 0.54 mmol) in DCM (8 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20°C for 18 hours. The reaction was vacuumed to dryness and was purified by preparative HPLC (Waters XTerra C18 column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing 1% NH_3) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (0.096 g, 42.2 %) as a white solid.
1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.52 (2H, d), 1.95 (1H, d), 1.98 - 2.01 (1H, m), 3.08 (1H, t), 3.56 - 3.59 (2H, m), 4.38 - 4.42 (2H, m), 5.18 (1H, s), 6.59 - 6.60 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.44 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.65 (1H, s), (no Visible NH2), m/z (ESI+) (M+H)+ = 424; HPLC tR = 1.82 min.

Example 69: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

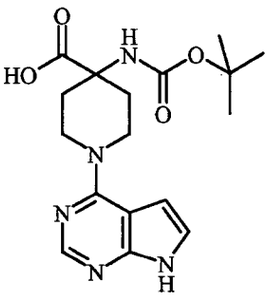


HCl (4M) in 1,4-Dioxane (1.615 mL, 6.46 mmol) was added to tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 117)** (261 mg, 0.43 mmol), The resulting suspension was stirred at 20 °C for 1 hour. No reaction. TFA (1mL) was then added to the reaction and stirred for 16 hours. The reaction was vacuumed to dryness and was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 0.35M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford crude material. The crude product was purified by preparative HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD column, 5µ silica, 19 mm diameter, 100 mm length), using decreasingly polar mixtures of water (containing [AP-HPLC Buffer]) and MeCN as eluents. Fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (142 mg, 65.2 %) as a white solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.48 (2H, m), 1.86 - 1.90 (2H, m), 1.93 - 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.88 (3H, s), 2.93 - 2.97 (2H, m), 3.53 - 3.60 (2H, m), 4.37 (2H, t), 4.87 (1H, d), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.00 (1H, t), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.35 - 7.40 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.38 (1H, d), 11.63 (1H, s),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 506; HPLC tR = 1.62 min.

Intermediate 1: 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid

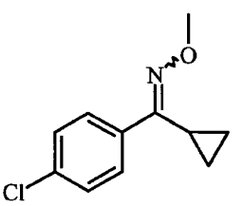


To a mixture of 4-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]piperidine-4-carboxylic acid (115.6 g) in CH_3CN-H_2O (6 L) was added to $NaHCO_3$ (181 g), followed by 4-chloro 7H-pyrrole[2,3-d]pyrimidine (72.7 g). The mixture was heated to reflux overnight under nitrogen for 24 hrs and then extracted with EtOAc (1L × 4). The aqueous layer was concentrated and MeOH (1.5 L) was added. The mixture was shaken for 30 min at 45 °C and filtered. The filtrate was concentrated again and dissolved in H_2O (300 mL). 6N HCl was added until the pH reached 4.5 (ca. 80 mL). The mixture was filtered and the cake was dried under vacuum to afford the crude product, which was further purified by silica gel chromatography (eluting with MeOH: DCM=1:3) to yield 4-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]-1-(3,5,7-triazabicyclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid as pale grey solid (105g, 63%).

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (9H, s), 1.88 - 1.95 (2H, m), 2.02 - 2.06 (2H, m), 3.44 - 3.51 (2H, m), 4.30 (2H, d), 6.60 - 6.61 (1H, m), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.29 (1H, s), 8.14 (1H, s), 11.68 (1H, s).

MS m/e MH^+ 362.

Intermediate 2: (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanone O-methyl oxime

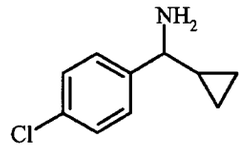


Methoxylamine hydrochloride (2.004 g) was added to (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanone (2.71 g) in pyridine (60 mL) at 25°C. The resulting

solution was stirred at 25 °C for 24 hours. The pyridine was removed *in vacuo*, and the residual solid extracted with ether. Filtration and evaporation of the solvent gave the crude (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanone O-methyl oxime (2.75 g, 87 %) as a yellow oil. This material was used directly in the next step without further purification.

MS m/e MH^+ 210.

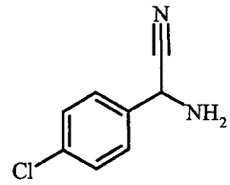
Intermediate 3: (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanamine



Borane tetrahydrofuran complex (1*N* in THF, 65.6 mL) was added to (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanone O-methyl oxime **(Intermediate 2)** (2.75 g) in THF (100 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at reflux for 3 hours, then cooled to 0°C. Water was carefully added, followed by aqueous NaOH (20%, 100 mL). The resulting mixture was stirred at reflux overnight, then allowed to cool to room temperature. The product was extracted into hexane, then dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to afford (4-chlorophenyl)(cyclopropyl)methanamine as a clear oil (2.205 g, 93%).

^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 0.24 - 0.29 (1H, m), 0.30 - 0.13 (1H, m), 0.45 - 0.50 (1H, m), 0.58 - 0.64 (1H, m), 1.01 - 1.09 (1H, m), 1.77 (2H, s), 3.20 (1H, d), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.33 - 7.36 (2H, m).

Intermediate 4: 2-amino-2-(4-chlorophenyl)acetonitrile

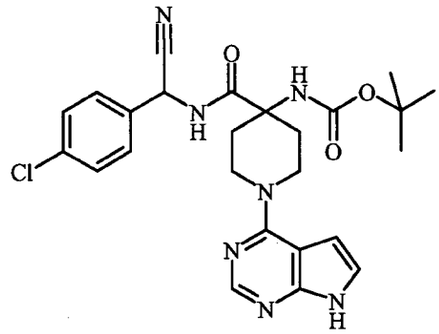


Lithium bis(trimethylsilyl)amide (42.7 mL) was added to 4-chlorobenzaldehyde (5 g) in THF (100 mL) at -40°C under nitrogen. The resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 4 hours. α-Hydroxyisobutyronitrile (acetone cyanohydrin, 6.50 mL) was then added, and the reaction mixture was stirred at 25°C for a further 12 hours, then quenched with saturated $NaHCO_3$ (50 mL), extracted with EtOAc (3 x 100 mL), the

organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude material was then purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 2-amino-2-(4-chlorophenyl)acetonitrile as a colourless oil, which solidified on standing to give a white solid (3.40 g, 57.4 %).

1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.85 (2H, s), 4.82 (1H, s), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.39 - 7.43 (2H, m).

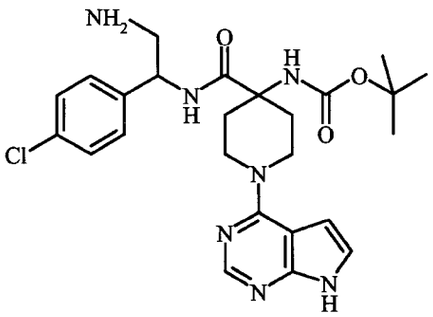
Intermediate 5: tert-butyl 4-((4-chlorophenyl)(cyano)methylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU, 0.456 g) was added to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.361 g), 2-amino-2-(4-chlorophenyl)acetonitrile **(Intermediate 4)** (0.167 g) and *N*-ethyldiisopropylamine (0.523 mL, 3.00 mmol) in DMA (5 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 50 °C for 1 hour. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-((4-chlorophenyl)(cyano)methylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate as a white solid (0.343 g, 67.3 %).

MS m/e MH^+ 510.

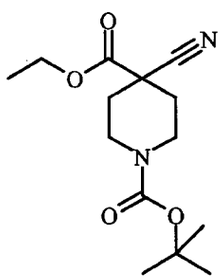
Intermediate 6: tert-butyl 4-(2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



Raney™ nickel (0.257 g), was added to tert-butyl 4-((4-chlorophenyl)(cyano)methylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 5)** (0.510 g) in ethanol (30 mL). Ammonium hydroxide (0.039 mL) was added. This mixture was placed under a balloon of hydrogen and stirred for 48 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the solvent evaporated to dryness. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (200 mL), and washed with water (125 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product, tert-butyl 4-(2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate as a colourless gum (0.514 g, 100 %). This material was used crude in the next step without further purification.

MS m/e MH^+ 514.

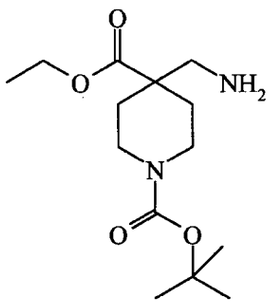
Intermediate 7: 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate



A solution of LDA (107 ml, 214.01 mmol) was added to a stirred solution of tert-butyl 4-cyanopiperidine-1-carboxylate (30 g, 143 mmol) in THF (250ml) at -78°C, under nitrogen. The resulting solution was stirred at -78 °C for 30 minutes. Ethyl chloroformate (16.37 ml,

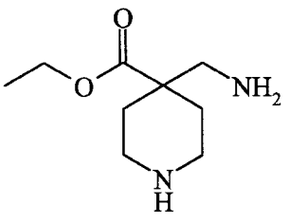
171.2 mmol) was added. The resulting solution was stirred and allowed to warm to room temperature.The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ (250 ml), extracted with DCM, and the organic layer was washed with saturated brine (100 ml) then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford the crude material as a orange oil. This material was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate (20.8 g, 51.6 %) as a yellow oil.
1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.96 - 2.00 (2H, m), 2.04 - 2.08 (2H, m), 3.12 (2H, s), 4.09 - 4.14 (2H, m), 4.29 (2H, q).

Intermediate 8: 1-tert-butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate



Platinum(IV) oxide (0.724 g, 3.19 mmol) and 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate **(Intermediate 7)** (9g, 31.9 mmol) in acetic acid (100ml) were stirred under an atmosphere of hydrogen at 5 bar and 25 °C for 1 day. The crude product was filtered through celite and the filtrate purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate (7.59 g, 83 %) as a colourless oil.
1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.27 - 1.28 (3H, m), 1.30 - 1.37 (2H, m), 1.41 (2H, s), 1.45 (9H, s), 2.10 (2H, d), 2.78 (2H, s), 2.91 - 2.97 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.21 (2H, q).

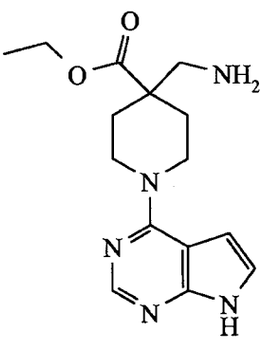
Intermediate 9: ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxylate



Hydrogen chloride 4M in dioxane (33.2 ml, 132.7 mmol) was added to 1-tert-butyl 4-ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-1,4-dicarboxylate **(Intermediate 8)** (7.6 g, 26.5 mmol) in dioxane (35ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxylate (3.34 g, 67.6 %) as a yellow liquid.

1H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.23 - 1.30 (3H, m), 1.26 - 1.37 (2H, m), 2.12 (2H, d), 2.65 - 2.72 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.94 - 2.99 (2H, m), 4.21 (2H, q).

Intermediate 10: ethyl 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate



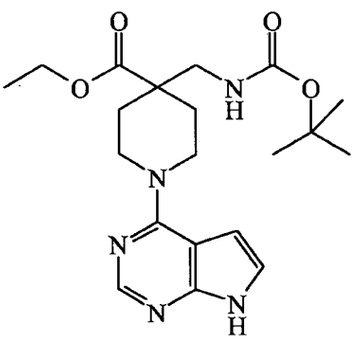
N-Ethyldiisopropylamine (3.70 ml, 21.26 mmol) was added to ethyl 4-(aminomethyl)piperidine-4-carboxylate **(Intermediate 9)** (3.3g, 17.7 mmol) and 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2.72 g, 17.72 mmol) in DMA (35ml). The resulting solution was stirred at 60 °C for 18 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-

(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (5.08 g, 95 %) as a beige solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t), 1.44 - 1.51 (2H, m), 2.04 - 2.07 (2H, m), 2.67 (2H, d), 3.23 - 3.30 (2H, m), 4.15 (2H, q), 4.39 - 4.44 (2H, m), 6.59 (1H, t), 7.16 - 7.17 (1H, m), 8.12 (1H, s), 11.67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 304.

Intermediate 11: ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate

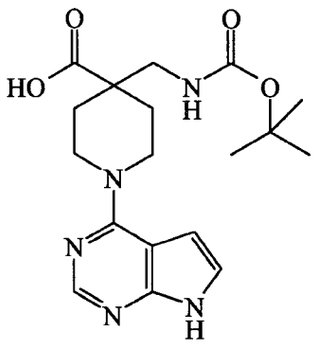


Di-tert-butyl dicarbonate (470 mg, 2.15 mmol) was added to ethyl 4-(aminomethyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate **(Intermediate 10)** (653mg, 2.15 mmol) and triethylamine (0.300 ml, 2.15 mmol) in DCM (10ml). The resulting suspension was stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (50 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (468 mg, 53.9 %) as a colourless oil which solidified on standing.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.22 (3H, t), 1.36 - 1.38 (9H, m), 1.42 - 1.49 (2H, m), 2.05 (2H, d), 3.13 (2H, d), 3.20 (2H, t), 4.09 - 4.14 (2H, m), 4.45 (2H, d), 6.58 (1H, d), 6.94 (1H, t), 7.16 (1H, d), 8.13 (1H, d), 11.65 (1H, s).

MS m/e MH^+ 404.

Intermediate 12: 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid

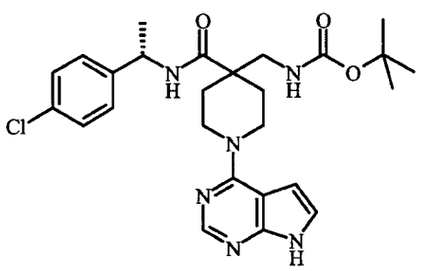


Lithium hydroxide monohydrate (0.556 g, 13.26 mmol) was added to ethyl 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate **(Intermediate 11)** (1.07g, 2.65 mmol) in water (6.25 ml), THF (25 ml) and ethanol (25.00 ml). The resulting solution was stirred at 20 °C for 1 day. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL).The aqueous was adjusted to pH5 with 1M citric acid solution then extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The organic extracts were washed with saturated brine (25 mL) then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford desired product 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (0.628 g, 63.1 %) as a white foam.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (9H, s), 1.44 - 1.51 (2H, m), 1.99 - 2.04 (2H, m), 3.14 (2H, d), 3.25 (2H, s), 4.43 - 4.46 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.84 (1H, t), 7.21 (1H, s), 8.16 (1H, s), 11.82 (1H, s)

MS m/e MH^+ 376.

Intermediate 13: (S)- tert-butyl (4-(1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate

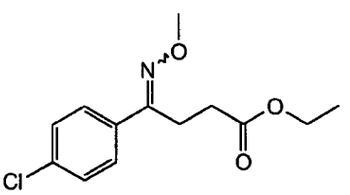


HATU (0.251 g, 0.66 mmol) was added in one portion to 4-((tert-butoxycarbonylamino)methyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 12)** (0.225 g, 0.6 mmol), (S)-1-(4-chlorophenyl)ethanamine (0.093 g, 0.60 mmol) and DIPEA (0.314 mL, 1.80 mmol) in DMA (10 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60 °C for 4 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using methanol. Residual HATU was removed by passing the methanol solution through a silica-supported carbonate column. The crude product thus obtained was evaporated to dryness to afford (S)-tert-butyl (4-(1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)methylcarbamate (0.257 g, 83 %) as a colourless gum. This material was used directly in the next step without further purification.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (9H, s), 1.38 (3H, d), 1.48 - 1.55 (2H, m), 2.17 (2H, d), 3.12 - 3.36 (4H, m), 4.28 - 4.34 (2H, m), 4.95 - 5.03 (1H, m), 6.65 (2H, s), 7.23 - 7.24 (1H, m), 7.35 (4H, s), 8.10 (1H, d), 8.18 (1H, s), 11.94 (1H, s).

MS m/e MH^+ 513.

Intermediate 14: ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoate

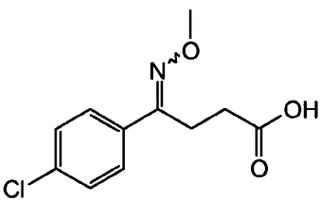


4-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutanoic acid (2.0 g, 9.41 mmol), methoxylamine hydrochloride (0.982 g, 11.76 mmol) and sodium carbonate (0.472 ml, 11.29 mmol) in ethanol (30 ml) were stirred and heated at 80 °C for 4 hours. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated by evaporation then purified by flash silica chromatography, eluting with 15% TBME in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoate (1.790 g, 70.6 %) as a colourless oil.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.23 (3H, t), 2.53 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, q), 7.33 (2H, d), 7.58 (2H, d).

MS m/e MH^+ 270.

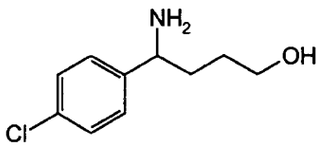
Intermediate 15: 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoic acid



Lithium hydroxide (0.632 g, 26.40 mmol) was added in one portion at 20 °C to a solution of ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoate **(Intermediate 14)** (1.78 g, 6.60 mmol) in THF (30 ml) and water (20 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 6 hours then acidified with dilute HCl and extracted with TBME (2X). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to give 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoic acid (1.520 g, 95 %) as a colourless solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 2.61 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.99 (3H, s), 7.34 (2H, d), 7.58 (2H, d).

Intermediate 16: 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol



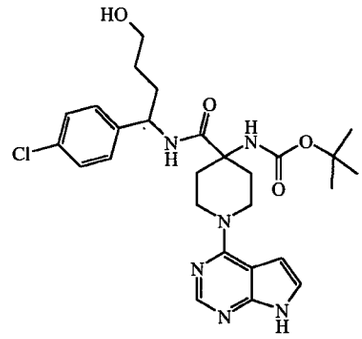
4-(4-Chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoic acid **(Intermediate 15)** (6.28 g, 26.00 mmol) in tetrahydrofuran (8 ml) was cooled, under an atmosphere of N_2, in an ice-methanol bath then treated dropwise with borane-tetrahydrofuran complex (1.0M in THF) (26 ml, 26.00 mmol) over a period of 20 minutes. The resulting soution was allowed to warm to room temperature, stirred for 1 hour then heated at reflux for a further 6 hours. After cooling in ice-water the mixture was treated with water (6 ml) dropwise with stirring over 10 minutes. The mixture was again allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours before evaporating the bulk of the solvent. The residue was then cooled in ice-water and 50% NaOH(aq.) (6 ml) added dropwise with stirring. The resulting mixture was stirred and heated at 90 °C for 4 hours then cooled to room temperature and extracted with Et_2O (3X). The combined extracts were washed with water followed by brine, dried over

$MgSO_4$ and evaporated to give 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol (1.100 g, 21.2 %) as a colourless, viscous oil which was used without further purification.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.58 - 1.84 (4H, m), 2.39 (3H, br. s), 3.57 - 3.67 (2H, m), 3.88 - 3.91 (1H, m), 7.23 (2H, d), 7.30 (2H, d).

MS m/e MH^+ 200.

Intermediate 17: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate

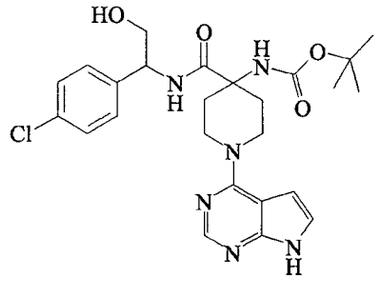


O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (166 mg, 0.44 mmol) was added portionwise to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (150 mg, 0.42 mmol), 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol **(Intermediate 16)** (83 mg, 0.42 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.087 ml, 0.50 mmol) in DMF (2.0 mL) at 20 °C . The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours then quenched in water (10 ml) to give a pale yellow ppt.. The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried under vacuum to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (152 mg, 67.4 %) as a cream solid, which was used without further purification.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.40 (11H, s), 1.69 - 1.74 (2H, m), 1.93 - 2.09 (4H, m), 3.38 - 3.43 (2H, m), 3.51 - 3.61 (2H, m), 4.19 - 4.27 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 4.76 (1H, q), 6.65 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.33 (4H, s), 7.89 (1H, d), 11.78 (1H, s).

MS m/e MH^+ 543.

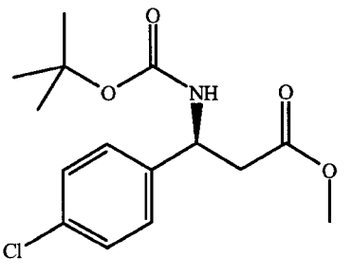
Intermediate 18 : tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (148 mg, 0.39 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (134 mg, 0.37 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.077 mL, 0.44 mmol) in NMP (3 mL). The mixture was treated with 2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethanol (70 mg, 0.41 mmol) (CAS™ no. 179811-64-4, see US2006/0004045 for preparation). The dark solution was stirred for 16 hours at room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was washed twice with water and then brine. The organic solution was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by flash silica chromatography on silica using gradient elution (1% methanol / DCM to 15% methanol / DCM). Product containing fractions were combined to give tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (152 mg, 80 %) as colourless solid.

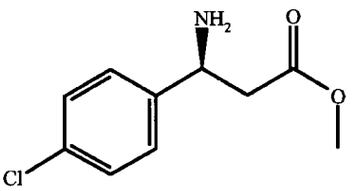
^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (9H, s), 1.93 - 2.12 (4H, m), 3.45 - 3.63 (4H, m), 4.22 - 4.33 (2H, m), 4.75 - 4.88 (2H, m), 6.59 - 6.61 (1H, m), 7.14 - 7.24 (2H, m), 7.33 (4H, s), 7.76 (1H, d), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, br, s) m/z (ESI+) (M+H)+ = 515; HPLC t_R = 1.99 min.

Intermediate 19: (S)-methyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate



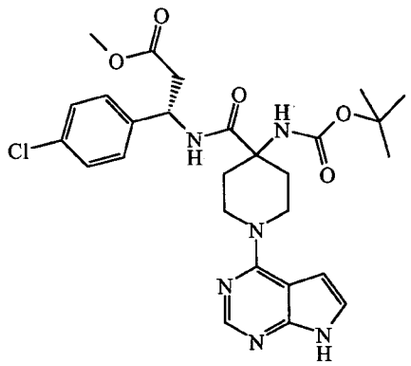
Iodomethane (1.038 mL, 16.68 mmol) was added in one portion to (S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoic acid (1g, 3.34 mmol) and potassium carbonate (0.922 g, 6.67 mmol) in DMF (15 mL). The resulting suspension was stirred at 80 °C for 24 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (50 mL) with water (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford (S)-methyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (1.340 g, 128 %) as a orange solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (9H, s), 2.71 - 2.74 (1H, m), 2.74 - 2.80 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.91 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.49 (1H, d). m/z (ESI-) (M-H)- = 312; HPLC tR = 2.57 min.

Intermediate 20: (S)-methyl 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (hydrochloride)



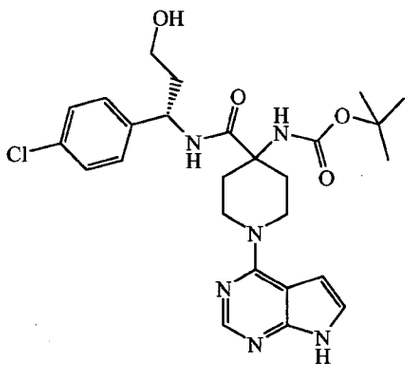
Hydrochloric acid (4.0M in 1,4 Dioxane) (4.18 mL, 16.73 mmol) was added in one portion to (S)-methyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 19)** (1.05g, 3.35mmol) in DCM (20 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20°C for 5 hours. The reaction mixture was evaporated to give (S)-methyl 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (hydrochloride) (0.850 g, 102 %) as a white solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 2.98 - 3.04 (1H, m), 3.16 - 3.21 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.62 - 4.66 (1H, m), 7.50 - 7.52 (2H, m), 7.57 - 7.59 (2H, m), 8.66 (3H, s). m/z (ESI+) (M+H)+ = 214; HPLC tR = 1.71 min.

Intermediate 21: (S)-methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate



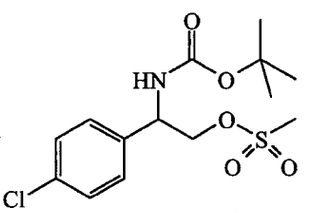
O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (1.157 g, 3.04 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (1 g, 2.77 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (1.006 mL, 6.09 mmol) in NMP (10 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 minutes. (S)-methyl 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (hydrochloride) **(Intermediate 20)** (0.692 g, 2.77 mmol) was then added to the solution and stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (2 x 50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (1.27 g, 82 %) as a white solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.99 (2H, s), 2.04 - 2.07 (2H, m), 2.79 - 2.84 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.60 - 3.66 (1H, m), 3.67 - 3.70 (1H, m), 4.20 (2H, t), 5.20 - 5.26 (1H, m), 6.73 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.35 (4H, q), 8.14 (1H, d), 8.21 (1H, s), 11.98 (1H, s). m/z (ESI+) (M+H)+ = 557; HPLC tR = 2.12min.

Intermediate 22: (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



$LiAlH_4$ (2.280 mL, 2.28 mmol) was added dropwise to (S)-methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 21)** (1.27g, 2.28 mmol) in THF (70 mL) cooled to 0°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 1 hour. The reaction mixture was quenched with sodium hydroxide (2M) (2mL) and water (1mL). The solution was filtered and was diluted with EtOAc (200 mL), and washed sequentially with water (100 mL), water (100 mL), and saturated brine (100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (1.04g, 86%) as a white solid. M/z (ESI+) (M+H)+ = 529; HPLC tR = 2.00 min.

Intermediate 23: 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl methanesulfonate



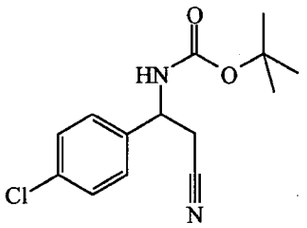
Methanesulfonyl chloride (1.451 mL, 18.74 mmol) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate (4.63 g, 17.04 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (6.23 mL, 35.78 mmol) in DCM (40 mL) cooled to 0°C over a period of 5 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with DCM (100 mL) and washed sequentially with water

(100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% EtOAc in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl methanesulfonate (3.12 g, 52.3 %) as a white solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.39 (9H, s), 3.17 (3H, s), 4.22 - 4.28 (2H, m), 4.90 (1H, d), 7.40 - 7.46 (4H, m), 7.68 (1H, d). m/z (ESI+) (M-H)- = 348; HPLC tR = 2.32 min.

The tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate used in the above reaction was prepared as follows. 2-Amino-2-(4-chlorophenyl)acetic acid (12 g, 64.65 mmol) was stirred in THF (200 mL) and sodium borohydride (5.82 g, 153.87 mmol) was added in portions to the stirred mixture under nitrogen. A solution of iodine (16.41 g, 64.65 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise maintaining the temperature below 15°C using an ice bath. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred at reflux overnight. The reaction was quenched by the addition of methanol (40 mL). A portion of this solution was removed (50 mL) and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by MPLC on silica using gradient elution (0 to 10% methanol / DCM). The desired product, 2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethanol (1.318 g, 11.88 %), was thus isolated as a colourless solid. 1H NMR (399.9 MHz, CDCl3) δ 2.00 (3H, br, s), 3.48 - 3.58 (1H, m), 3.68 - 3.76 (1H, m), 4.02 - 4.08 (1H, m), 7.23 - 7.39 (4H, m). m/z (ESI-) (M-H)- = 284,286 ; HPLC tR = 2.20 min.

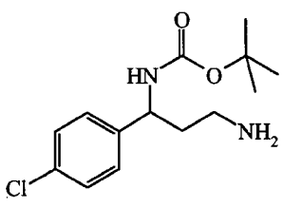
The remainder of the solution was treated with triethylamine (18.02 mL, 129.31 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (14.11 g, 64.65 mmol). The mixture was stirred for 2 hours at room temperature before being partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by MPLC on silica using gradient elution (10% ethyl acetate / DCM to 50% ethyl acetate / DCM). The desired product, tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyethylcarbamate (7.91 g, 45.0 %), was thus isolated as a colourless solid. Impure fractions were repurified by MPLC to give a second crop (2.41g, 14%). 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (9H, s), 3.41 - 3.52 (2H, m), 4.42 - 4.58 (1H, m), 4.79 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.37 (2H, d).

Intermediate 24: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamate



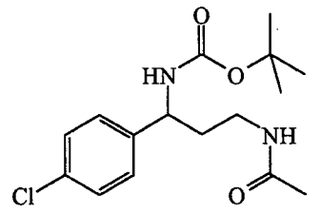
Sodium cyanide (105 mg, 2.14 mmol) was added to 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl methanesulfonate **(Intermediate 23)** (300 mg, 0.86 mmol) in DMF (5 mL) at 20°C. The resulting suspension was stirred at 80 °C for 3 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in water (10 mL), and washed sequentially with DCM 3X (10 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 25% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamate (209 mg, 87 %) as a white solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ1.38 - 1.42 (9H, s), 2.82 - 2.89 (2H, m), 4.89 (1H, d), 7.38 - 7.45 (4H, m), 7.76 (1H, d). m/z (ESI+) (M-H)- = 279; HPLC tR = 2.42 min.

Intermediate 25: tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate



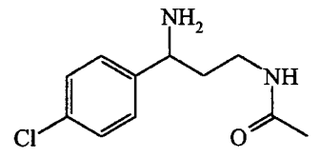
Lithium aluminium hydride (0.712 mL, 0.71 mmol) was added dropwise to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamate **(Intermediate 24)** (200 mg, 0.71 mmol) in THF (4mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 2 hours. The reaction mixture was quenched with NaOH (1M) (1 mL) and the solution was filtered. The solution was diluted with EtOAc (20 mL), and washed with water 2 x (10 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate (203 mg, 100 %) as a gum. m/z (ESI+) (M+H)+ = 285; HPLC tR = 2.33 min.

Intermediate 26: tert-butyl 3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate



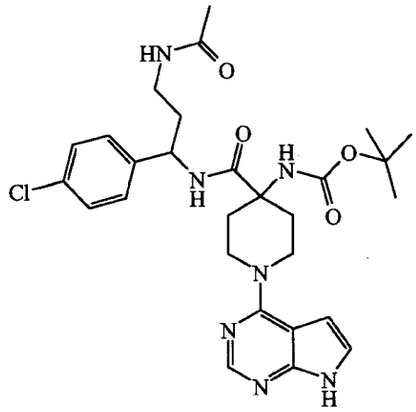
Acetic anhydride (0.084 mL, 0.89 mmol) was added dropwise to tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate **(Intermediate 25)** (203 mg, 0.71 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.248 mL, 1.43 mmol) in DCM (5 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 16 hours. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_3$ (2M) (10 mL) and water (10mL) and extracted with DCM (20mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 2.5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate (142 mg, 61.0 %) as a white solid. 1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ1.36 (9H, s), 1.67- 1.82 (2H, m), 1.79 (3H, s), 2.97 (2H, q), 4.50 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.43 - 7.45 (1H, m), 7.79 (1H, s). m/z (ESI+) (M+H)+ = 327; HPLC tR = 2.03 min.

Intermediate 27: N-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)acetamide



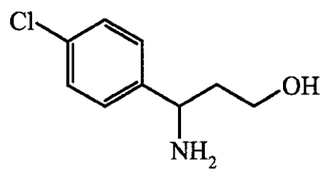
tert-Butyl 3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate **(Intermediate 26)** (142 mg, 0.43 mmol) was added to TFA (2 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 40 minutes. The reaction mixture was evaporated and purified by ion exchange chromatography using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)acetamide (39.0 mg, 39.6 %) as a colourless gum. m/z (ESI+) (M+H)+ = 227; HPLC tR = 1.32 min.

Intermediate 28: tert-butyl 4-(3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (98 mg, 0.26 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (62.2 mg, 0.17 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.085 mL, 0.52 mmol) in NMP (2mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 minutes. N-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)acetamide **(Intermediate 27)** (39 mg, 0.17 mmol) in NMP (2mL) was then added to the reaction and stirred for 1 hour. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 4-(3-acetamido-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (1.04g, 86%) as a white solid. m/z (ESI+) (M+H)+ = 570; HPLC tR = 1.95 min.

Intermediate 29: 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol



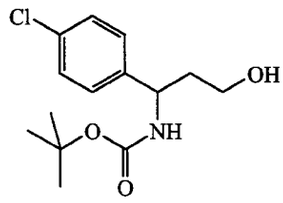
Borane-tetrahydrofuran complex (94.0 mL, 93.92 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propionic acid (2.50 g, 12.52 mmol) in THF (75 mL) at 0 °C over a period of 20 minutes under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 30 minutes then at 22 °C for 5 hours. The reaction mixture was added

portionwise to methanol (500 mL). The mixture was concentrated, redissolved in methanol (250 mL) and reconcentrated (this process was repeated three times). The residue was dissolved in DCM (200 mL) and washed with 1N NaOH (150 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (5x 100 mL) and the extracts combined with the organic layer. The combined organics were washed with saturated brine (2x 150 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford a white semi-solid. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 5 to 7% (10:1 MeOH/conc. $NH_{3\,(aq)}$) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol (1.320 g, 56.8 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.87 (2H, m), 2.34 (2H, br.s), 3.79 (2H, m), 4.13 (1H, t), 7.24 (2H, d), 7.32 (2H, d).

MS m/e MH^+ 169

Intermediate 30: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate

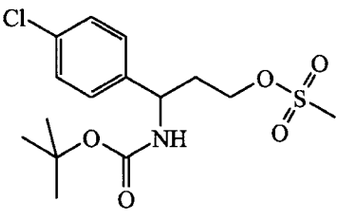


Di-tert-butyl dicarbonate (0.705 g, 3.23 mmol) was added to 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 29)** (0.500 g, 2.69 mmol) in DCM (30 mL) at 22°C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 2 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 4% (10:1 MeOH/conc. $NH_{3\,(aq)}$) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate (0.759 g, 99 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.43 (9H, s), 1.81 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.74 (1H, br.s), 3.69 (2H, m), 4.88 (1H, br.s), 5.04 (1H, d), 7.23 (2H, d), 7.32 (2H, d).

MS m/e MH^- 284, 286

Intermediate 31: 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate

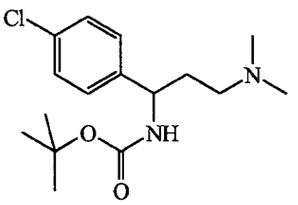


Methanesulfonyl chloride (0.097 mL, 1.25 mmol) was added dropwise to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate **(Intermediate 30)** (0.326 g, 1.14 mmol) and triethylamine (0.191 mL, 1.37 mmol) in DCM (15 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 2 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate (0.366 g, 88 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.42 (9H, s), 2.19 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.24 (2H, m), 4.82 (2H, m), 7.22 (2H, d), 7.33 (2H, d).

MS m/e MH^- 362, 364

Intermediate 32: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propylcarbamate



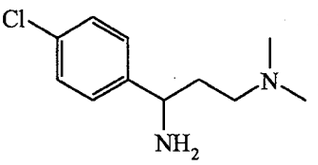
3-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate **(Intermediate 31)** (0.075 g, 0.21 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.015 g, 0.04 mmol) were dissolved in a solution of dimethylamine in THF (2M, 5.153 mL, 10.31 mmol) and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 150 °C for 30 minutes in the microwave reactor and cooled to ambient temperature. The reaction mixture was concentrated, diluted with DCM (25 mL) and washed with water (25 mL). The organic layer was filtered through a phase-separating filter paper and evaporated. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 4 to 8% (10:1 MeOH/conc. $NH_{3\,(aq)}$) in DCM.

Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propylcarbamate (0.054 mg, 84 %) as a colourless oil.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 1.80 (1H, br.s), 1.94 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.26 (2H, m), 4.71 (1H, br.s), 6.16 (1H, br.s), 7.21 (2H, d), 7.29 (2H, d).

MS m/e MH^+ 313

Intermediate 33: 1-(4-chlorophenyl)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine

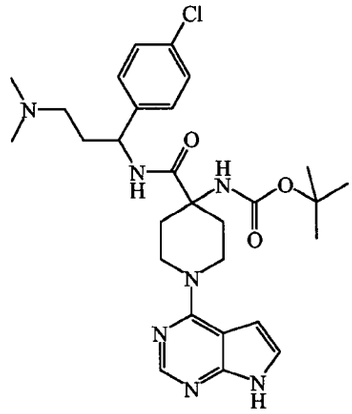


Hydrogen chloride (4M in dioxane, 1.132 mL, 32.61 mmol) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propylcarbamate **(Intermediate 32)** (0.051 g, 0.16 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (2 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 4 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine (0.032 g, 92 %) as a colourless oil.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.72 - 1.85 (2H, m), 2.19 - 2.32 (2H, m), 2.21 (6H, s), 3.99 (1H, t), 7.25 - 7.31 (4H, m).

MS m/e MH^+ 213

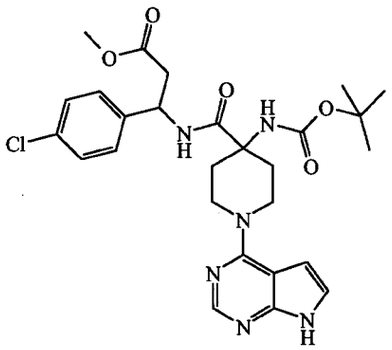
Intermediate 34: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.044 g, 0.12 mmol) was added to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.040 g, 0.11 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.023 mL, 0.13 mmol) in NMP (5 mL) at 22 °C. The resulting suspension was stirred at 50 °C for 10 minutes. The mixture was cooled to ambient temperature and 1-(4-chlorophenyl)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine **(Intermediate 33)** (0.023 g, 0.11 mmol) was added as a solution in NMP (2 mL). The mixture was stirred at 22 °C for 3 days. The mixture was diluted with methanol and purified by ion exchange chromatography using an SCX column; the desired product was eluted from the column using 30% (2M NH_3 in MeOH) in DCM and product-containing fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% (10:1 MeOH/conc. $NH_{3\,(aq)}$) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (0.047 g, 76 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (9H, s), 1.82 (2H, m), 1.90 - 2.04 (5H, m), 2.14 (6H, s), 2.16 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.86 (1H, dt), 6.61 (1H, dd), 7.09 (1H, br.s), 7.17 (1H, dd), 7.33 (4H, s (roof effect)), 8.14 (1H, s), 8.45 (1H, d), 11.65 (1H, s).
MS m/e MH^+ 556

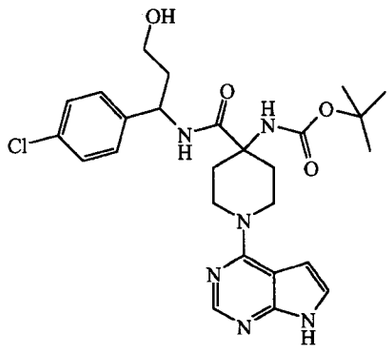
Intermediate 35: methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (84 mg, 0.22 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (72.3 mg, 0.20 mmol), 3-amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionic acid methyl ester hydrochloride (50 mg, 0.20 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.104 mL, 0.60 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidinone (1.5 mL) at 20°C under argon. The resulting solution was stirred for 5 h. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 ml / minute) with decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (71.0 mg, 63.8 %) as a white crystalline solid.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (9H, s), 1.94 - 2.00 (4H, m), 2.79 - 2.86 (2H, dq), 3.54 (3H, s), 3.52 - 3.61 (2H, m), 4.19 (2H, t), 5.22 (1H, q), 6.56 (1H, d), 6.9 (1H br s), 7.13 (1H, d), 7.33 (4H, q), 7.98 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.53 (1H, s). m/z (ESI+) (M+H)+ = 557; HPLC tR = 3.18 min.

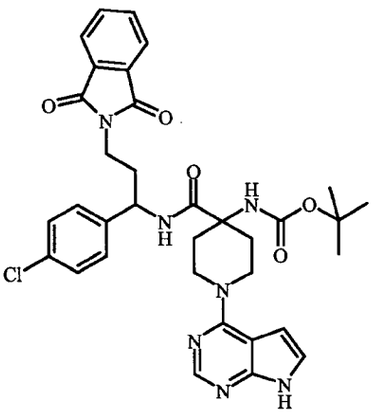
Intermediate 36: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



Sodium borohydride(1.019 g, 26.93 mmol) was added in one portion to a stirred suspension of methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 35)** (1.0 g, 1.80 mmol) dissolved in EtOH (400 mL) under argon. The resulting suspension was stirred at 20°C for 70 hours. A few drops of water were added to quench the excess of hydride and the mixture stirred for 1 hour. The mixture was evaporated to dryness and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water saturated with NaCl. The organic phase was dried and concentrated to provide crude product as white crystals. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% methanol in dichloromethane. The pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (286 mg, 30.1 %) as a white solid.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.79 - 1.99 (6H, m), 3.31 - 3.37 (2H, m), 3.51 (2H, m), 4.21 - 4.28 (2H, m), 4.55 (1H, s), 4.90 (1H, q), 6.59 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.31 (4H, s), 8.01 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.67 (1H, s). m/z (ESI+) (M-H)- = 529; HPLC tR = 2.93 min.

Intermediate 37: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate

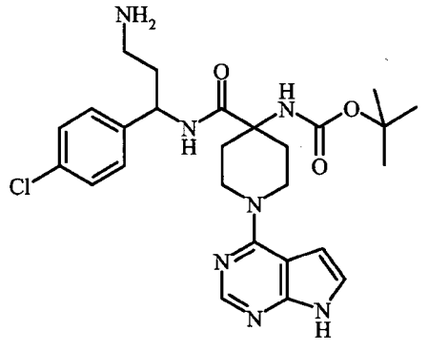


Triphenylphosphine (158 mg) and phthalimide (22.11 mg) were added in one portion to a stirred solution of tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 36)** (53 mg) dissolved in THF (10 mL) and cooled to 0 °C under argon. The resulting solution was stirred at 0 °C for 30 minutes. Diethyl azodicarboxylate (0.093 mL) was added dropwise at 0 °C under argon. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 60 minutes and overnight at room temperature. The suspension was quenched with water. The THF was removed in vacuo and the aqueous phase extracted with DCM. The organic phase was dried and concentrated to provide crude product. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% methanol in DCM. The solvent was evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate as a white solid (14.00 mg, 21.23 %).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 (9H, s), 2.01 (4H, m), 2.09 (2H, m), 3.58 (4H, m), 4.23 (2H, m), 4.84 (1H, q), 6.60 (1H, d), 7.00 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.27 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.82 (4H, m), 8.12 (1H, d), 8.13 (1H, s), 11.67 (1H, s).

MS m/e MH^+ 658.

Intermediate 38: tert-butyl 4-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate

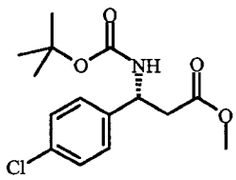


Hydrazine monohydrate (10.32 μL) was added to a stirred suspension of tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate **(Intermediate 37)** (14 mg) in ethanol (1.0 mL) under argon. The resulting suspension was stirred at room temperature for 3 days. The mixture was filtered and was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate as a white powder (5.00 mg, 44.5 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ 1.43 (9H, s), 1.93 (2H, s), 2.19 (4H, m), 2.74 (2H, s) 3.57 (4H, m), 4.39 (2H, t), 5.01 (1H, t), 6.53 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.28 (4H, q), 8.19 (1H, s).

MS m/e MH^+ 528.

Intermediate 39: (R)-methyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate



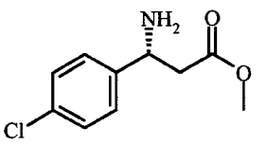
Iodomethane (0.987 mL, 15.85 mmol) was added in one portion to boc-(*R*)-3-amino-3-(4-chloro-phenyl)-propionic acid (950 mg, 3.17 mmol) and potassium carbonate

(876 mg, 6.34 mmol) in DMF (15 mL). The resulting suspension was stirred at 80 °C for 24 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (25 mL) with water (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford (R)-methyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (990 mg, 100 %) as a orange solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.36 (9H, s), 2.67 - 2.70 (1H, m), 2.71 - 2.80 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.91 (1H, d), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.38 - 7.40 (2H, m), 7.49 (1H, d).

MS m/e MH^+ 312; HPLC tR = 2.57 min.

Intermediate 40: (R)-methyl 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (hydrochloride)

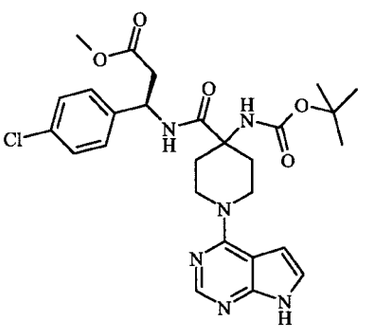


Hydrochloric acid (4.0M in dioxane) (7.89 mL, 31.55 mmol) was added in one portion to (R)-methyl 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 39)** (990 mg, 3.16 mmol) in DCM (20 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 3 hours. The reaction mixture was evaporated to afford (R)-methyl 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (hydrochloride) (777 mg, 98 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 2.99 - 3.05 (1H, m), 3.18 - 3.23 (1H, m), 3.58 (3H, d), 4.62 - 4.65 (1H, m), 7.49 - 7.53 (2H, m), 7.57 - 7.61 (2H, m), 8.72 (3H, s).

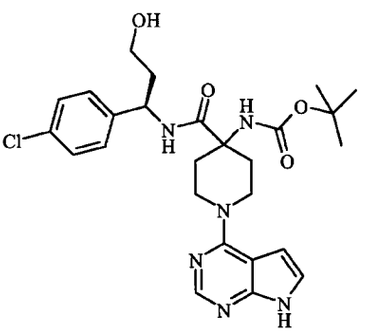
MS m/e MH^+ 214; HPLC tR = 1.71 min.

Intermediate 41: (R)-methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (0.579 g, 1.52 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.5 g, 1.38 mmol) and DIPEA (0.503 mL, 3.04 mmol) in NMP (5 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 minutes. (R)-methyl 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoate (hydrochloride) **(Intermediate 40)** (0.346 g, 1.38 mmol) was then added to the solution and stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (100 mL), and washed sequentially with water (50 mL), water (50 mL), and water (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (R)-methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (0.800 g, 100 %) as a white solid.
^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.00 - 2.01 (2H, m), 2.83 (1H, d), 2.85 - 2.87 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.21 (2H, s), 5.23 (1H, d), 6.60 - 6.61 (1H, m), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.35 (4H, q), 8.09 - 8.14 (2H, m), 11.65 (1H, s).
MS m/e MH^+ 557; HPLC tR = 2.29min.

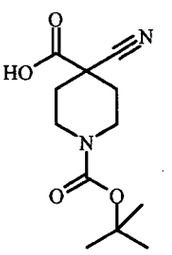
Intermediate 42: (R)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



$LiAlH_4$ (1.398 mL, 1.40 mmol) was added dropwise to (R)-methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 41)** (779 mg, 1.40 mmol) in THF (40 mL) cooled to 0°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20°C for 3 hours. The reaction mixture was quenched with water (1 mL) and neutralised with 2M HCl. The

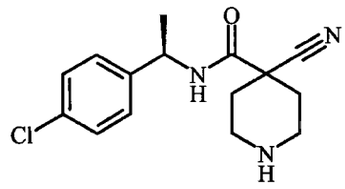
reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (100 mL) and washed with water (100 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 10% MeOH in DCM. The pure fractions were combined and evaporated to give (R)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (160 mg, 21.63 %) as a solid.
^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 - 1.41 (9H, s), 1.86 - 1.92 (2H, m), 1.94 (2H, d), 2.00 (2H, d), 3.38 (2H, s), 3.53 - 3.55 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.52 (1H, s), 4.91 (1H, d), 6.60 - 6.62 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.33 (4H, m), 7.98 - 8.00 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.67 (1H, s).
MS m/e MH^+ 529; HPLC tR = 2.01 min.

Intermediate 43: 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid



An aqueous solution of lithium hydroxide (2M, 39.0 mL, 77.92 mmol) was added to a stirred solution of 1-tert-butyl 4-ethyl 4-cyanopiperidine-1,4-dicarboxylate **(Intermediate 7)** (5.5 g, 19.48 mmol), in THF (78 mL) at 25°C. The resulting mixture was stirred at 25 °C for 3 hours and monitored by TLC. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (150 mL), and washed with water (100 mL). The aqueous layers were combined and then acidified with citric acid (1*N*, 200 mL). The product was extracted into DCM. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid (4.50 g, 91 %). This material was used in the next steps without further purification.
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 1.87 – 1.97 (2H, m), 2.04 (2H, d), 3.08 (2H, t), 4.05 (2H, s), 8.23 (1H, s).

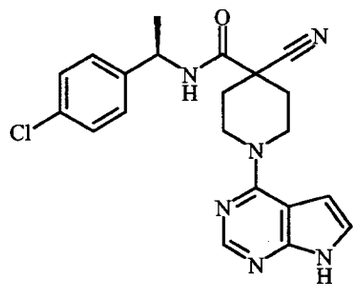
Intermediate 44: (R)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxamide



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (1.255 g, 3.30 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 43)** (0.763 g, 3 mmol), (R)-1-(4-chlorophenyl)ethanamine (0.462 mL, 3.00 mmol) and DIPEA (1.572 mL, 9.00 mmol) in DMA (20 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60°C for 4 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in DCM (150 mL), and washed sequentially with 1M aqueous citric acid (50 mL), water (50 mL), and saturated sodium hydrogen carbonate (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product thus obtained was concentrated, then purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to afford (R)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-4-cyanopiperidine-1-carboxylate (1.100 g, 94 %) as a colourless gum which solidified on drying under high vacuum. This material was then redissolved in DCM (20.00 mL), and trifluoroacetic acid (2.311 mL, 30.00 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 3 hours, after which the crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford (R)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxamide (0.720 g, 82 %) as a colourless gum. This material was used directly in the next step without further purification.

MS m/e MH^+ 292.

Intermediate 45: (R)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

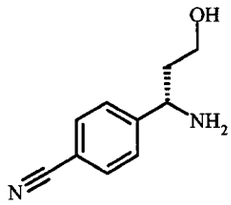


DIPEA (1.101 mL, 6.17 mmol) was added to (R)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-cyanopiperidine-4-carboxamide **(Intermediate 44)** (720 mg, 2.47 mmol) and 6-chloro-7-deazapurine (379 mg, 2.47 mmol) in DMA (50 mL) at 25°C. The resulting solution was stirred at 90°C for 3 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford (R)-N-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-4-cyano-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (46.2 %) as an orange solid. This was used in the next step without further purification.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.94 – 2.09 (3H, m), 2.19 (3H, t), 4.72 (2H, d), 4.92 (1H, dd), 6.61 – 6.72 (1H, m), 7.23 (1H, dd), 7.30 – 7.41 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.77 (1H, d), 11.77 (1H, s).

MS m/e MH^+ 409.

Intermediate 46: (S)-4-(1-amino-3-hydroxypropyl)benzonitrile



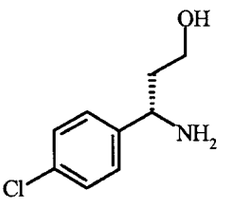
Sodium borohydride (1.039 mL, 29.48 mmol) was added portionwise to (S)-methyl 3-amino-3-(4-cyanophenyl)propanoate (2.23 g, 10.92 mmol) in methanol (20 mL) at 0°C over a period of 5 minutes. The resulting solution was stirred at 20 °C for 24 hours. The reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$ (50 mL), extracted with EtOAc (3

x 100 mL), the organic layer was washed with saturated brine (75 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 8% MeOH with ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-4-(1-amino-3-hydroxypropyl)benzonitrile (0.368 g, 19.13 %) as a colourless oil.

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84 - 1.93 (2H, m), 3.77 - 3.80 (2H, m), 4.22 - 4.25 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.63 - 7.66 (2H, m).

MS m/e MH^+ 177.

Intermediate 47: (S)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol

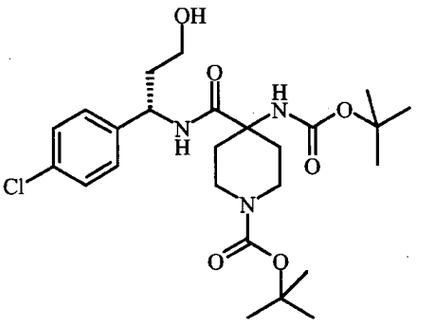


Borane-tetrahydrofuran complex (376 mL, 375.69 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of (S)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanoic acid (10 g, 50.09 mmol) in THF (500 mL) at 0 °C over a period of 45 minutes under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 0 °C for 30 minutes then at 22 °C for 5 hours. The reaction mixture was added portionwise to methanol (500 mL). The solution was stirred at room temperature for three days. The mixture was concentrated, redissolved in methanol (250 mL) and reconcentrated (this process was repeated three times). The residue was dissolved in DCM (75 mL) and washed with 1N NaOH (50 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3x 100 mL) and the extracts combined with the organic layer. The combined organics were washed with saturated brine (50 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH/ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol (5.76 g, 61.9 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.84 - 1.93 (2H, m), 3.76 - 3.81 (2H, m), 4.13 (1H, t), 7.23 - 7.25 (2H, m), 7.30 - 7.34 (2H, m).

MS m/e MH^+ 186.

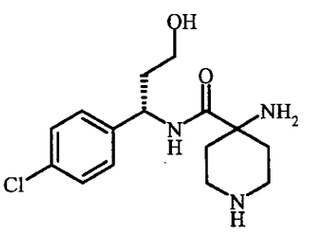
Intermediate 48: (S)-tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



(S)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 47)** (1.09 g, 5.87 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 70)** (2.022 g, 5.87 mmol) and DIPEA (3.08 mL, 17.61 mmol) in DMA (20 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (2.456 g, 6.46 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20°C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness then diluted with EtOAc (300 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated then triturated with diethyl ether to afford crude (S)-tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (4.66 g, 155 %) as a white solid.

1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (18H, s), 1.71 - 1.92 (6H, m), 3.06 (2H, s), 3.36 (2H, t), 3.54 - 3.65 (2H, m), 4.52 (1H, t), 4.89 (1H, q), 6.89 (1H, s), 7.29 - 7.34 (4H, m). MS m/e $M+Na^+$ 534.

Intermediate 49: (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide

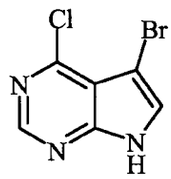


Hydrogen chloride 4M in dioxane (11.72 mL, 46.87 mmol) was added to (S)-tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate **(Intermediate 48)** (3g, 5.86 mmol) in dioxane (30 mL). The resulting solution was stirred at 20 °C for 2 hours. The reaction mixture was dissolved in methanol and purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)piperidine-4-carboxamide (1.970 g, 108 %) as a colourless gum.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.20 - 1.28 (2H, m), 1.75 - 1.91 (4H, m), 2.67 - 2.83 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.87 (1H, s), 7.30 - 7.37 (4H, m).

MS m/e MH^+ 312.

Intermediate 50: 5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

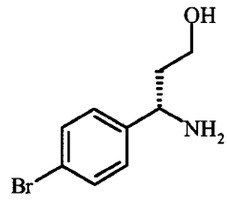


N-Bromosuccinimide (6.84 g, 38.42 mmol) was added portionwise to 4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5 g, 32.56 mmol) in DCM, dry (125 mL) at 20°C under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 20 °C for 1 hour. The reaction mixture was evaporated and the resulting brown solid was triturated with water to give a purple solid which was collected by filtration. The crude solid was triturated with hot MeOH to give a solid which was collected by filtration. The hot trituration was repeated to give 5-bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5.23 g, 69.1 %) as a cream solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.95 (1H, s)

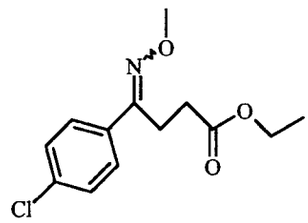
MS m/e MH^+ 234.

Intermediate 51: (S)-3-amino-3-(4-bromophenyl)propan-1-ol



Borane-tetrahydrofuran complex (71.7 mL, 71.70 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of (S)-3-amino-3-(4-bromophenyl)propanoic acid (3.5 g, 14.34 mmol) in THF (80 mL) at 0°C over a period of 30 minutes under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 0°C for 30 minutes then at 22°C for 5 hours. The reaction mixture was added portionwise to methanol (250 mL). The solution was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was concentrated, redissolved in methanol (250 mL) and reconcentrated (this process was repeated three times). The residue was dissolved in DCM (75 mL) and washed with 1N NaOH (50 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 100 mL) and the extracts combined with the organic layer. The combined organics were washed with saturated brine (50 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH/ammonia in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-3-amino-3-(4-bromophenyl)propan-1-ol (2.160 g, 65.5 %) as a colourless gum.
^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82 - 1.90 (2H, m), 3.76 - 3.82 (2H, m), 4.12 (1H, t), 7.17 - 7.20 (2H, m), 7.45 - 7.49 (2H, m).
MS m/e MH^+ 230.

Intermediate 52: ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoate

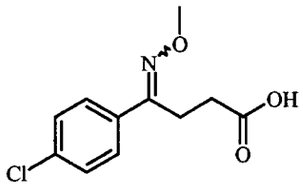


4-(4-Chlorophenyl)-4-oxobutanoic acid (10 g, 47.03 mmol), methoxylamine hydrochloride (4.91 g, 58.79 mmol) and sodium carbonate (5.98 g, 56.44 mmol) in ethanol (150 mL) were stirred for 4 hrs at 80°C. The mixture was then cooled to room temperature before being filtered. The filtrate was concentrated by evaporation and purified by flash

silica chromatography (eluent 20-50% EtOAc / iso-hexane). Pure fractions were evaporated to dryness to afford ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoate (12.33 g, 97 %) as an orange transparent liquid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO) 1.13-1.17 (3H, t), 2.26-2.50 (2H, t), 2.50-2.52 (1H, qu), 2.94-2.98 (2H, t), 3.94 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, q), 7.47-7.49 (2H, d), 7.66-7.69 (2H, d).

Intermediate 53: 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoic acid

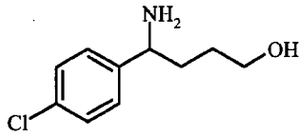


Lithium hydroxide monohydrate (9.59 g, 228.57 mmol) was added to ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoate **(Intermediate 52)** (12.33 g, 45.71 mmol) in water (25.4 mL), THF (102 mL) and ethanol (102 mL). The resulting solution was stirred at 20°C for 1 day. The reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL) and washed with water (200 mL). The aqueous was adjusted to pH5 with 1M citric acid solution then extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The organic extracts were washed with saturated brine (25 mL) then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford desired product 4-(4-chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoic acid (7.63 g, 69.1 %) as a light yellow solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz) 2.39-2.43 (2H, t), 2.91-2.95 (2H, t), 3.94 (3H, s), 7.47-7.49 (2H, d), 7.67-7.69 (2H, d), 12.21 (1H, broad).

MS m/e MH^+ 242.

Intermediate 54: 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol

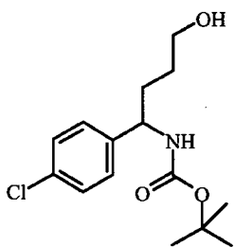


4-(4-Chlorophenyl)-4-(methoxyimino)butanoic acid **(Intermediate 53)** (6.43 g, 26.61 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was cooled, under an atmosphere of nitrogen, in an ice-methanol bath. Borane-tetrahydrofuran complex (1.0M in THF) (93 mL, 93.12 mmol) was added dropwise over a period of 20 minutes. The resulting solution was allowed to warm to room temperature, stirred for 1 hour then heated at reflux for a further

6 hours. After cooling in ice-water the mixture was treated with water (20 mL) dropwise with stirring over 10 minutes. The mixture was again allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours before evaporating the bulk of the solvent. The residue was then cooled in ice-water and 50% NaOH (aq.) (20 mL) added dropwise with stirring. The resulting mixture was stirred and heated at 90°C for 4 hours then cooled to room temperature and extracted three times with Et_2O. The combined extracts were washed with water followed by brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to dryness. The crude product was then purified by flash silica chromatography (eluent 0-10% 7*N* ammonia in MeOH / DCM) and pure fractions evaporated to afford 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol (3.88 g, 73.0 %) as a colourless, transparent gum.

^{1}H NMR (400.13 MHz) 1.25-1.47 (2H, dm), 1.51-1.61 (2H, m), 3.34-3.38 (2H, t), 3.76-3.79 (1H, t), 7.33-7.38 (4H, m).

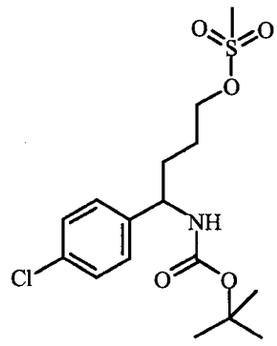
Intermediate 55: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamate



Di-tert-butyl dicarbonate (1.588 mL, 6.91 mmol) was added in one portion to 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol **(Intermediate 54)** (1.38 g, 6.91 mmol) in DCM (20 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting mixture was evaporated to dryness and the crude oil was triturated with isohexane to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamate (1.800 g, 87 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 1.48 - 1.66 (2H, m), 1.78 - 1.83 (2H, m), 3.63 - 3.68 (2H, m), 4.61 (1H, s), 4.84 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.29 - 7.31 (2H, m).

Intermediate 56: 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(4-chlorophenyl)butyl methanesulfonate

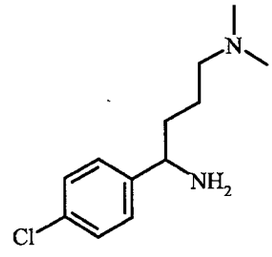


Methanesulfonyl chloride (0.511 mL, 6.60 mmol) was added dropwise to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamate **(Intermediate 55)** (1.80 g, 6.00 mmol) and triethylamine (1.004 mL, 7.20 mmol) in DCM (30.0 mL) at 25°C over a period of 15 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The resulting mixture was evaporated to dryness and the residue was suspended in DCM, filtered and the filtrate purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(4-chlorophenyl)butyl methanesulfonate (2.270 g, 100 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.41 (9H, s), 1.67 - 1.87 (4H, m), 2.99 (3H, s), 4.23 (2H, t), 4.62 (1H, s), 4.75 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.30 - 7.33 (2H, d).

MS m/e M+Na$^+$ 400.

Intermediate 57: 1-(4-chlorophenyl)-N4,N4-dimethylbutane-1,4-diamine



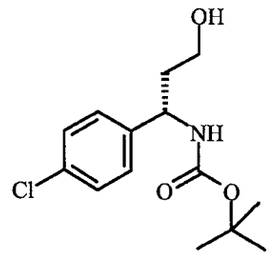
Dimethylamine (84 mg, 1.85 mmol) and 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(4-chlorophenyl)butyl methanesulfonate **(Intermediate 56)** (700 mg, 1.85 mmol) were dissolved in THF (10 mL) and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to

120°C for 40 minutes in the microwave reactor and cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated and then dissolved in DCM (10.00 mL) and TFA (2 mL). The reaction was stirred at 20°C for 2 hours. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-N4,N4-dimethylbutane-1,4-diamine (366 mg, 87 %) as a yellow gum.

^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 0.70 - 0.79 (1H, m), 0.82 - 0.91 (1H, m), 0.93 - 1.09 (2H, m), 1.21 (6H, s), 1.64 (2H, t), 3.23 (1H, t), 6.58 - 6.66 (4H, m).

MS m/e MH^+ 227.

Intermediate 58: (S)-tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate

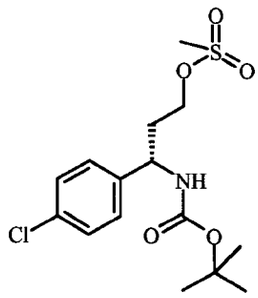


Di-tert-butyl dicarbonate (8.04 mL, 35.01 mmol) was added in one portion to (S)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol **(Intermediate 47)** (6.5 g, 35.01 mmol) in DCM (200 mL) at 25°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting mixture was evaporated to dryness and the crude oil was triturated with isohexane to give a solid which was collected by filtration and dried under vacuum to give (S)-tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate (9.20 g, 92 %) as a white solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, CDCl3) δ 1.43 (9H, s), 1.78 - 1.84 (1H, m), 2.05 (1H, d), 2.74 (1H, s), 3.67 - 3.71 (2H, m), 4.88 (1H, s), 5.04 (1H, d), 7.21 - 7.24 (2H, m), 7.30 - 7.33 (2H, m).

MS m/e $M+Na^+$ 308.

Intermediate 59: (S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate

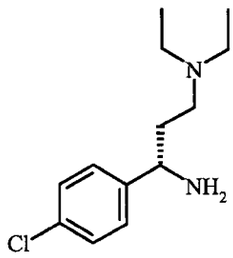


Methanesulfonyl chloride (2.74 mL, 35.41 mmol) was added dropwise to (S)-tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate **(Intermediate 58)** (9.2 g, 32.19 mmol) and triethylamine (5.38 mL, 38.63 mmol) in DCM (161 mL) at 25°C over a period of 15 minutes under nitrogen. The resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. The resulting mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by flash silica chromatography, elution gradient 40 to 100% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate (10.03 g, 86 %) as a white solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, CDCl3) δ 1.36 - 1.48 (9H, m), 2.20 (2H, s), 3.01 (3H, s), 4.19 - 4.29 (2H, m), 4.81 (2H, s), 7.21 - 7.23 (2H, d), 7.32 - 7.35 (2H, d).

MS m/e M+Na$^+$ 386.

Intermediate 60: (S)-1-(4-chlorophenyl)-N3,N3-diethylpropane-1,3-diamine



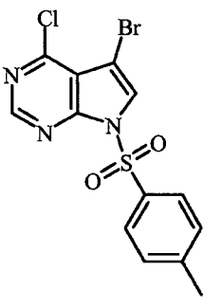
Diethylamine (0.426 mL, 4.12 mmol) and (S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate **(Intermediate 59)** (500 mg, 1.37 mmol) were dissolved in THF (10 mL) and sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 120°C for 50 minutes in the microwave reactor and cooled to room temperature. The reaction mixture was concentrated and diluted with DCM (5 mL). TFA (1 mL) was added

and the reaction was stirred at 20°C for 1 hour. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 3.5*N* ammonia/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford (S)-1-(4-chlorophenyl)-N3,N3-diethylpropane-1,3-diamine (119 mg, 36.0 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400.13 MHz, CDCl3) δ 1.00 (6H, t), 1.75 - 1.82 (2H, m), 2.40 - 2.54 (6H, m), 3.97 (1H, t), 7.27 - 7.31 (4H, m).

MS m/e MH^+ 241.

Intermediate 61: 5-bromo-4-chloro-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

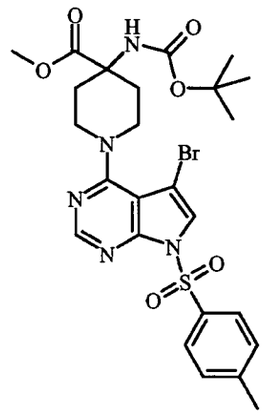


5-Bromo-4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **(Intermediate 50)** (2 g, 8.60 mmol) and p-toluenesulfonyl chloride (1.640 g, 8.60 mmol) was taken up in acetone (12 mL) and stirred under nitrogen and cooled to between -5°C and 5°C. To this solution was added 2.0M NaOH solution (5.50 mL, 10.99 mmol) while maintaining the internal temperature at less than 5°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1hour. The white solid was filtered off and washed well with acetone to afford 5-bromo-4-chloro-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (3.28 g, 99 %) as a pale cream solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (3H, s), 7.48 - 7.50 (2H, m), 8.06 - 8.08 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.84 (1H, s).

MS m/e MH^+ 387.

Intermediate 62: methyl 1-(5-bromo-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylate

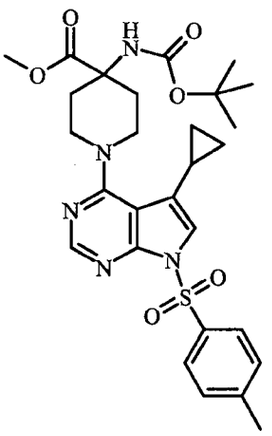


Triethylamine (3.55 mL, 25.45 mmol) was added to 5-bromo-4-chloro-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine **(Intermediate 61)** (3.28 g, 8.48 mmol) and methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylate (WO2008075109) (3.07 g, 11.88 mmol) in DMA (50 mL) at 20°C. The resulting suspension was stirred at 70°C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (200 mL), and washed sequentially with water (75 mL) and saturated brine (75 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 30 to 70% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 1-(5-bromo-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylate (3.60 g, 69.7 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (9H, s), 2.03 (2H, s), 2.38 (3H, s), 3.33 - 3.37 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.84 (2H, d), 7.41 (1H, s), 7.46 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.03 (2H, d), 8.40 (1H, s).

MS m/e MH^+ 610.

Intermediate 63: methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(5-cyclopropyl-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate

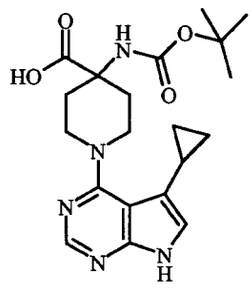


Methyl 1-(5-bromo-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylate **(Intermediate 62)** (1.1 g, 1.81 mmol), potassium phosphate tribasic (1.343 g, 6.33 mmol), tricyclohexyl phosphine (0.101 g, 0.36 mmol) and cyclopropylboronic acid (0.438 g, 4.34 mmol) were taken up in toluene (10 mL) and water (0.400 mL). The mixture was purged with nitrogen for 30 minutes then palladium(II) acetate (0.041 g, 0.18 mmol) was added. The mixture was heated to 75°C for 6 hours and then allowed to cool and stir at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc (75 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 10 to 30% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(5-cyclopropyl-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate (0.447 g, 43.4 %) as a cream solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 0.72 - 0.76 (2H, m), 0.99 - 1.04 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.90 - 1.94 (1H, m), 2.04 - 2.10 (2H, m), 2.17 - 2.25 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.34 - 3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.98 - 4.03 (2H, m), 4.76 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.28 (2H, m), 8.03 - 8.05 (2H, m), 8.46 (1H, s).

MS m/e MH^+ 570.

Intermediate 64: 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid

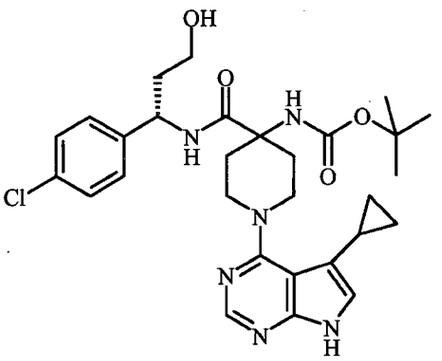


2M sodium hydroxide solution (5.00 mL) was added to methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(5-cyclopropyl-7-tosyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylate **(Intermediate 63)** (780 mg, 1.37 mmol) in THF (10 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 40°C for 24 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and the aqueous layer was collected and acidified to pH4 with 2M HCl solution. The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 50 mL) and the organic layers combined and washed with saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (375 mg, 68.2 %) as a cream solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66 - 0.73 (2H, m), 0.88 - 1.00 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.94 - 2.09 (5H, m), 3.41 - 3.53 (2H, m), 3.92 - 4.01 (2H, m), 6.92 (1H, d), 7.18 - 7.22 (1H, m), 8.21 (1H, s), 11.51 (1H, s), 12.29 (1H, s).

MS m/e MH^+ 402.

Intermediate 65: (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate

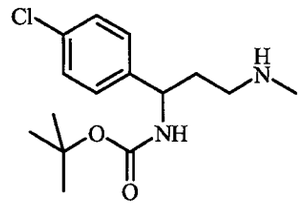


(S)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)propan-1-ol (173 mg, 0.93 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 64)** (375 mg, 0.93 mmol) and DIPEA (0.489 mL, 2.80 mmol) in DMA (5 mL). O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (391 mg, 1.03 mmol) was added and the resulting solution was stirred at 20°C for 24 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness then diluted with EtOAc (75 mL), and washed sequentially with water (50 mL) and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% MeOH with ammonia in DCM. Fractions were evaporated to afford (S)-tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamoyl)-1-(5-cyclopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (420 mg, 79 %) as a yellow gum.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) δ 0.66 - 0.70 (2H, m), 0.86 - 0.91 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.81 - 2.06 (7H, m), 3.33 - 3.40 (4H, m), 3.90 - 3.94 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.91 - 4.93 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.30 - 7.38 (4H, m), 7.96 (1H, d), 8.20 (1H, s), 11.49 (1H, s).

MS m/e MH^+ 569.

Intermediate 66: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propylcarbamate

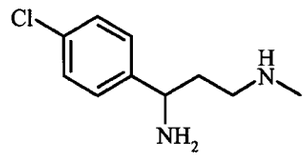


Methylamine gas was bubbled into a solution of 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate **(Intermediate 31)** (70 mg, 0.19 mmol) in THF (5 mL) at 22°C over a period of 5 minutes. The mixture was sealed into a microwave tube. The reaction was heated to 125°C for 30 minutes in the microwave reactor and cooled to ambient temperature. The mixture was evaporated and the residue was purified by flash silica chromatography, elution gradient 4 to 8% (10:1 MeOH/conc. $NH_{3\,(aq)}$) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propylcarbamate (52 mg, 90 %) as a colourless oil.

^{1}H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.41 (9H, s), 1.80 (1H, br.m), 1.93 (1H, br.m), 2.40 (3H, s), 2.59 (2H, m), 4.73 (1H, br.s), 5.94 (1H, br.s), 7.21 (2H, d), 7.29 (2H, d).

MS m/e MH^+ 299.5.

Intermediate 67: 1-(4-chlorophenyl)-N3-methylpropane-1,3-diamine

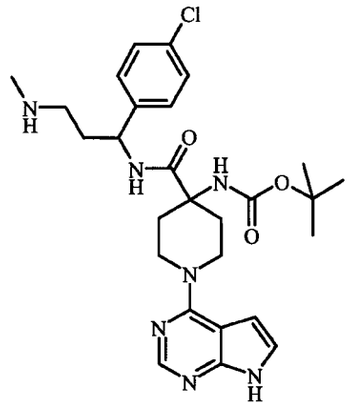


Hydrogen chloride (4M in 1,4-dioxane, 0.50 mL, 2.00 mmol) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propylcarbamate **(Intermediate 66)** (50 mg, 0.17 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (2 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22°C for 4 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-N3-methylpropane-1,3-diamine (30 mg, 90 %) as a colourless oil.

^{1}H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.81 (2H, dt), 2.40 (3H, s), 2.58 (2H, m), 4.01 (1H, t), 7.25 - 7.31 (4H, m).

MS m/e MH^+ 199.3.

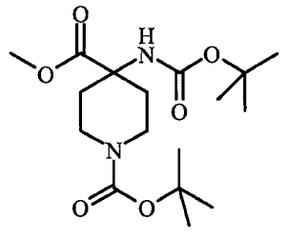
Intermediate 68: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (44 mg, 0.12 mmol) was added to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (40 mg, 0.11 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.023 mL, 0.13 mmol) in NMP (5 mL) at 22°C. The resulting suspension was stirred at 50°C for 10 minutes. The mixture was cooled to ambient temperature and 1-(4-chlorophenyl)-N3-methylpropane-1,3-diamine **(Intermediate 67)** (22 mg, 0.11 mmol) was added as a solution in NMP (2 mL) and the mixture stirred at 22°C for 3 days. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and washed with water (50 mL). The aqueous layer was passed through an SCX column. The column was eluted with water and methanol to remove impurities followed by 30% (2M NH_3 in methanol) in DCM to elute the product. The appropriate fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylamino)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (10.00 mg, 17 %) as a white solid.

MS m/e MH^+ 542.5.

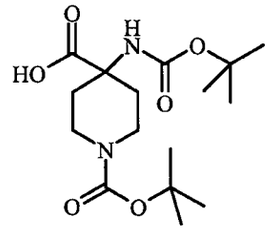
Intermediate 69: 1-tert-butyl 4-methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-1,4-dicarboxylate



Methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylate (WO2008075109) (10 g, 38.71 mmol) was dissolved in DCM (194 mL). To this was added di-tert-butyl dicarbonate (10.67 mL, 46.46 mmol) portionwise. After the addition the reaction was stirred at 25°C for 1 hour. The crude product was washed with saturated sodium bicarbonate (3x50 mL) and the organic layers dried over $MgSO_4$ before being evaporated to dryness to afford 1-tert-butyl 4-methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-1,4-dicarboxylate (13.6 g, 98 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.70-1.77 (2H, td), 1.88-1.92 (2H, d), 3.05 (2H, broad), 3.61 (3H, s), 3.62-3.65 (2H, m), 7.33 (broad, exchange).

Intermediate 70: 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylic acid

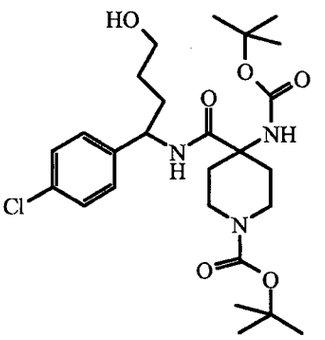


Lithium hydroxide monohydrate (8.13 g, 193.62 mmol) was added to 1-tert-butyl 4-methyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-1,4-dicarboxylate **(Intermediate 69)** (13.88 g, 38.72 mmol) in water (21.51 mL), THF (86 mL) and methanol (86 mL). The resulting solution was stirred at 20°C for 1 day. The reaction mixture was diluted with EtOAc (75 mL) and washed with water (75 mL). The aqueous was adjusted to pH5 with 1M citric acid solution, then extracted with EtOAc (3x200 mL). The organic extracts were washed with saturated brine (50 mL), then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to

afford desired product 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylic acid (10.36 g, 78 %) as a fine white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.68-1.76 (2H, td), 1.89-1.92 (2H, d), 3.03 (2H, broad), 3.62-3.65 (2H, d), 7.16 (exchange), 12.36 (exchange).

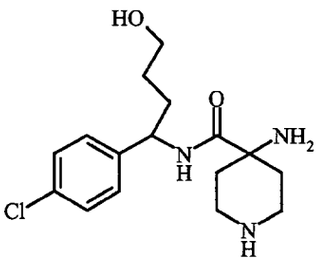
Intermediate 71: tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (5.24 g, 13.77 mmol) was added in one portion to 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(tert-butoxycarbonylamino)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 70)** (4.31 g, 12.5 mmol), 4-amino-4-(4-chlorophenyl)butan-1-ol **(Intermediate 16)** (2.5 g, 12.5 mmol) and DIPEA (6.56 mL, 37.6 mmol) in DMA (62.6 mL) under nitrogen. The resulting solution was stirred at 60°C for 3 hours and evaporated to dryness. The crude reaction mixture was dissolved in 100 mL EtOAc and then basified with saturated $NaHCO_3$ (150 mL) and the organic fraction dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. The organic fraction was purified by flash silica chromatography (eluent 0-10% 7*N* ammonia in MeOH / DCM). Pure fractions were then evaporated to afford tert-butyl 4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamoyl) piperidine-1-carboxylate (5.06 g, 77 %) as an off-white solid.

^{1}H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.39 (18H, s), 1.42-1.50 (2H, sex), 1.67-1.73 (2H, q), 1.74-1.82 (2H, m), 1.87 (2H, broad), 3.07 (2H, broad), 3.34-3.41 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, t), 4.71-4.76 (1H, q), 6.79 (3xchange, broad), 7.29-7.34 (4H, m), 7.80-7.82 (exchange, d).
MS m/e MH^+ = 527; HPLC t_R = 2.48 min.

Intermediate 72: 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)piperidine-4-carboxamide

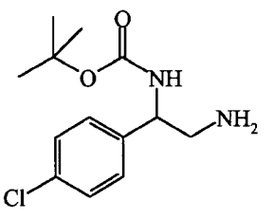


Tert-butyl4-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate **(Intermediate 71)** (1.98 g, 3.76 mmol) was stirred in THF (18.82 mL) and 4M hydrogen chloride (14.11 mL, 56.46 mmol) in dioxane was added with stirring. The resulting solution was stirred at ambient temperature overnight. The crude mixture was purified by SCX chromatography (eluent 20% 7*N* ammonia / MeOH in DCM). Pure fractions were evaporated to dryness to afford 4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutyl)piperidine-4-carboxamide (1.04 g, 85%), as a colourless, transparent gum.

^{1}H NMR (400.13 MHz) δ 1.16-1.27 (2H, dd), 1.29-1.51 (2H, sepd), 1.70-1.76 (2H, q), 1.75-1.89 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, dq), 3.37-3.39 (2H, m), 4.39 (exchange, broad) 4.70-4.76 (1H, q), 7.32-7.35 (2H, d), 7.36-7.39 (2H, d), 8.25-8.27 (exchange, d)

MS m/e MH^+ = 326; HPLC t_R = 1.70 min.

Intermediate 73: tert-butyl 2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate

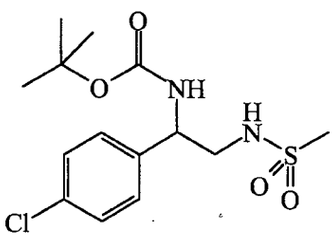


A solution of 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl methanesulfonate **(Intermediate 23)** (535 mg, 1.53 mmol) in DMF (8 mL) was treated with sodium azide (199 mg, 3.06 mmol) and the mixture was heated at 80 °C for 1 hour. The mixture was cooled and allowed to stir at room temperature overnight. The solution was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed twice with water then dried

with magnesium sulfate, filtered and concentrated until the final volume was approximately 5 mL. Ethanol (20 mL) and 10% palladium on carbon (75 mg, 0.07 mmol) were added. The resulting suspension was stirred under an atmosphere of hydrogen at ambient pressure and temperature for 1 hour. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give tert-butyl 2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate as a gum (410 mg, 99 %).

MS m/e MH^+ = 271

Intermediate 74: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethylcarbamate

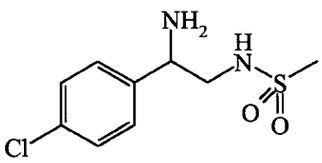


A solution of tert-butyl 2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate (**Intermediate 73**) (220 mg, 0.81 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.281 mL, 1.63 mmol) in THF (5 mL) was treated with methanesulfonyl chloride (0.075 mL, 0.98 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The mixture was partitioned between DCM and sodium bicarbonate solution. The organic layer was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica using gradient elution (10% ethyl acetate / DCM to 30% ethyl acetate / DCM). The desired product, tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethylcarbamate, was thus isolated as a colourless solid (154 mg, 54.3 %).

^{1}H NMR (399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.38 - 3.52 (2H, m), 4.68 - 4.84 (2H, m), 5.20 - 5.28 (1H, m), 7.23 (2H, d), 7.35 (2H, d)

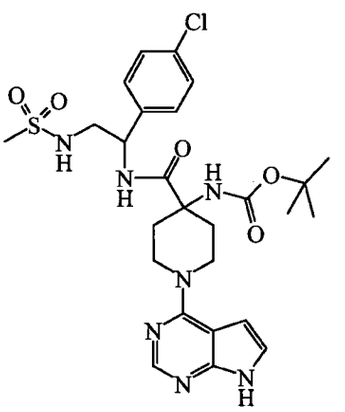
MS m/e (M-H)- = 347

Intermediate 75: N-(2-Amino-2-(4-chlorophenyl)ethyl)methanesulfonamide



tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethylcarbamate **(Intermediate 74)** (151 mg, 0.43 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (2 mL). The solution was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The residue was loaded onto the column in methanol and washed with methanol. The desired product was eluted from the column using 2M ammonia in methanol and pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethyl)methanesulfonamide (93 mg, 86 %) as a colourless crystalline solid.
^{1}H NMR (399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 2.89 (3H, s), 3.17 (1H, dd), 3.33 (1H, dd), 4.12 (1H, dd), 4.74 (1H, br, s), 7.29 (2H, d), 7.34 (2H, d)
MS m/e (M-H)- = 247

Intermediate 76: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



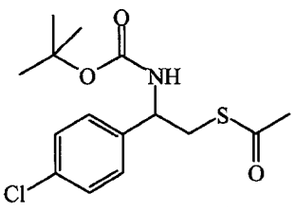
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (88 mg, 0.23 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (79 mg, 0.22 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.046 mL, 0.26 mmol) in NMP (3 mL). The mixture was treated with N-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethyl)methanesulfonamide **(Intermediate 75)** (60 mg, 0.24 mmol). The solution was stirred for 65 hours at room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed twice with water. The

organic solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica using gradient elution (1% methanol / DCM to 15% methanol / DCM). Product containing fractions were combined to give tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(methylsulfonamido)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (103 mg, 79 %) as colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (9H, s), 2.00 (4H, br, s), 2.81 (3H, s), 3.52 - 3.69 (2H, m), 4.18 - 4.27 (2H, m), 4.96 (1H, q), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, br, s), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.37 (4H, s), 8.01 (1H, d), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, s)

MS m/e MH^+ = 592

Intermediate 77: 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl ethanethioate

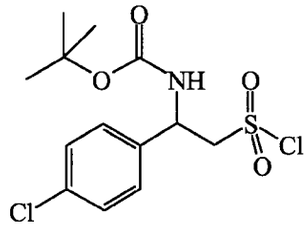


A solution of 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl methanesulfonate (**Intermediate 23**) (600 mg, 1.72 mmol) in DMF (10 mL) was treated with potassium thioacetate (392 mg, 3.43 mmol) and the mixture was heated at 50 °C for 1 hour. The mixture was cooled and partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed twice with water then dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. The residue was purified by flash column chromatography on silica using gradient elution (10% ethyl acetate / isohexane to 20% ethyl acetate / isohexane). The desired product, 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl ethanethioate (509 mg, 90 %), was thus isolated as a cream crystalline solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 2.35 (3H, s), 3.15 - 3.28 (2H, m), 4.78 (1H, br, s), 5.07 (1H, br, s), 7.24 (2H, d), 7.31 (2H, d)

MS m/e (M-H-CH_3CO)- = 286

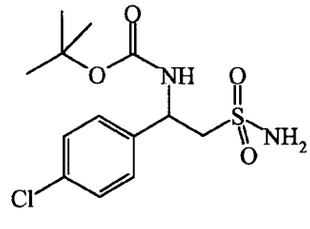
Intermediate 78: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(chlorosulfonyl)ethylcarbamate



N-Chlorosuccinimide (819 mg, 6.14 mmol) was added to a solution of 2M hydrochloric acid (0.8 mL) in acetonitrile (10 mL). The reaction flask was cooled with an ice bath to 10°C and 2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-(4-chlorophenyl)ethyl ethanethioate **(Intermediate 77)** (506 mg, 1.53 mmol) was added portionwise. The mixture warmed during the addition and was stirred for 10 minutes at room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed with brine, dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness. tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(chlorosulfonyl)ethylcarbamate (602 mg, quant.) was thus obtained as a colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 2.77 (1H, s), 4.06 (1H, dd), 4.36 (1H, br, s), 5.15 - 5.23 (1H, m), 5.29 - 5.37 (1H, m), 7.29 (2H, d), 7.38 (2H, d)

Intermediate 79: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethylcarbamate



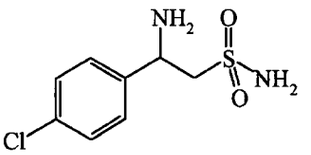
Ammonia (1.5 mL, 31.50 mmol) was added to a suspension of tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-(chlorosulfonyl)ethylcarbamate **(Intermediate 78)** (0.542 g, 1.53 mmol) in acetonitrile (10 mL). The mixture was stirred for 16 hours at room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the organic layer was washed with brine. The organic solution was dried with magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica using gradient elution (10% ethyl acetate / DCM to 30% ethyl acetate / DCM). The desired product, tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-

sulfamoylethylcarbamate (0.351 g, 68.5 %), was thus isolated as a colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 (9H, s), 3.21 - 3.28 (1H, m), 3.47 - 3.56 (1H, m), 5.02 (1H, br, s), 6.88 (2H, s), 7.35 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.49 - 7.60 (1H, m)

MS m/e (M-H-)- = 333

Intermediate 80: 2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethanesulfonamide

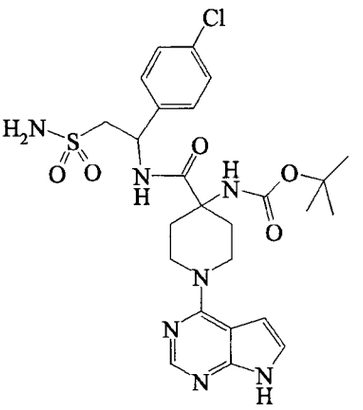


Tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethylcarbamate **(Intermediate 79)** (325 mg, 0.97 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (8 mL). The resulting solution was stirred for 15 minutes at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The column was washed with methanol and the desired product was eluted using ammonia in methanol (2M) and pure fractions were evaporated to dryness to afford 2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethanesulfonamide (221 mg, 97 %) as a near colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 3.13 - 3.25 (2H, m), 4.39 (1H, dd), 7.35 - 7.48 (4H, m)

MS m/e (M-H-)- = 233

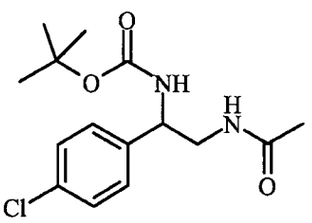
Intermediate 81: Tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (128 mg, 0.34 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (115 mg, 0.32 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.066 mL, 0.38 mmol) in NMP (2.5 mL). The mixture was treated with 2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethanesulfonamide **(Intermediate 80)** (75 mg, 0.32 mmol). The solution was stirred for 1 hour at room temperature. The mixture was treated with water (5 mL) and the resulting colourless precipitate was isolated by filtration, washed with water and then acetonitrile to give tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-sulfamoylethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (157 mg, 85 %) as colourless solid. ^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.90 - 2.10 (4H, m), 3.35 - 3.39 (1H, m), 3.51 - 3.59 (1H, m), 3.62 - 3.71 (2H, m), 4.12 - 4.26 (2H, m), 5.30 - 5.39 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.82 (2H, s), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.30 - 7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, d), 11.65 (1H, s)

MS m/e MH^+ = 578

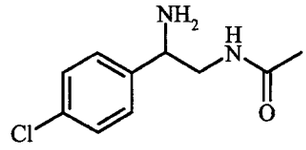
Intermediate 82: tert-butyl 2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate



A solution of tert-butyl 2-amino-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate (**Intermediate 73**) (0.208 g, 0.77 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.266 mL, 1.54 mmol) in THF (5 mL) was treated with acetic anhydride (0.102 mL, 1.08 mmol). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 2 hours. The mixture was partitioned between DCM and sodium bicarbonate solution. The organic layer was concentrated and the residue was purified by flash column chromatography on silica using gradient elution (10% ethyl acetate / DCM to 40% ethyl acetate / DCM). The desired product, tert-butyl 2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate (0.151 g, 62.7 %), was thus isolated as a colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (9H, s), 1.98 (3H, s), 3.46 - 3.67 (2H, m), 4.74 (1H, br, s), 4.97 - 5.56 (1H, m), 5.89 (1H, br, s), 7.22 (2H, d), 7.32 (2H, d)
MS m/e MH^+ = 313

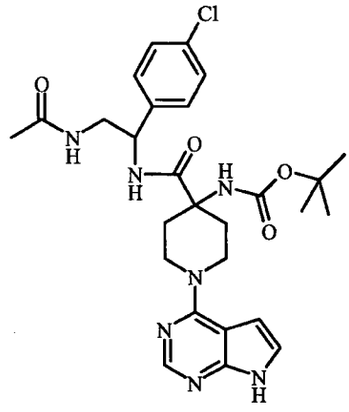
Intermediate 83: N-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethyl)acetamide



Tert-butyl 2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamate **(Intermediate 82)** (148 mg, 0.47 mmol) was treated with trifluoroacetic acid (2 mL). The solution was stirred for 1 hours at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The residue was loaded onto the column in methanol and washed with methanol. The desired product was eluted from the column using 2M ammonia in methanol and pure fractions were evaporated to dryness to afford N-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethyl)acetamide (98 mg, 97 %) as a pale yellow crystalline solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61 (2H, br, s), 1.97 (3H, s), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.44 - 3.52 (1H, m), 4.05 - 4.11 (1H, m), 5.78 (1H, br, s), 7.28 - 7.36 (4H, m)
MS m/e MH^+ = 213

Intermediate 84: tert-butyl 4-(2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate

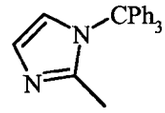


O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (89 mg, 0.23 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (80 mg, 0.22 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.046 mL, 0.27 mmol) in NMP (3 mL). The mixture was treated with N-(2-amino-2-(4-chlorophenyl)ethyl)acetamide **(Intermediate 83)** (52 mg, 0.24 mmol). The solution was stirred for 65 hours at room temperature. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was washed twice with water. The organic solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica using gradient elution (1% methanol / DCM to 15% methanol / DCM). Product containing fractions were combined to give tert-butyl 4-(2-acetamido-1-(4-chlorophenyl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (100 mg, 81 %) as colourless solid.

^{1}H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (9H, s), 1.78 (3H, s), 1.98 (4H, br, s), 3.36 - 3.43 (1H, m), 3.50 - 3.68 (2H, m), 4.18 - 4.28 (2H, m), 4.85 - 4.93 (1H, m), 6.58 - 6.61 (1H, m), 7.14 - 7.23 (2H, m), 7.30 - 7.37 (4H, m), 7.84 (1H, br, s), 8.12 - 8.17 (2H, m), 11.65 (1H, br, s)

MS m/e MH^+ = 556

Intermediate 85: 2-methyl-1-trityl-1H-imidazole

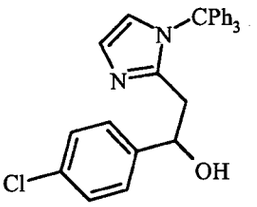


Triethylamine (11.54 mL, 82.82 mmol) was added dropwise to 2-methyl-1H-imidazole (4.0 g, 48.72 mmol) and chlorotriphenylmethane (14.94 g, 53.59 mmol) in acetonitrile (120 mL) at room temperature over a period of 20 minutes under nitrogen. The resulting suspension was stirred at room temperature for 18 hours. Water (120 mL) and i-hexane (12 mL) were added and the slurry stirred for 30 minutes before filtering.The filtered solid was washed with water (3x15 mL) and dried under vacuum to afford 2-methyl-1-trityl-1H-imidazole (15.41 g, 97 %) as a cream solid which was used without further purification.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.65 (3H, s), 6.70 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.11 - 7.16 (6H, m), 7.29 - 7.35 (9H, m);

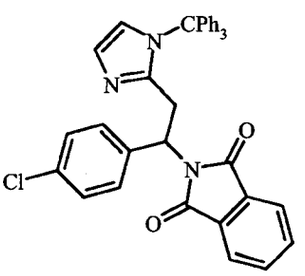
m/z (ESI+) (M+H)+ = 325; HPLC tR = 2.88 min.

Intermediate 86: 1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethanol



Butyllithium (1.6M in hexanes) (4.24 mL, 6.78 mmol) was added dropwise to 2-methyl-1-trityl-1H-imidazole **(Intermediate 85)** (2.0 g, 6.16 mmol) in THF (30 mL) cooled to -78°C over a period of 20 minutes under nitrogen. The resulting dark red solution was stirred at -78 °C for 30 minutes then a solution of 4-Chlorobenzaldehyde (0.867 g, 6.16 mmol) in THF (10 mL) added dropwise. The reaction was allowed to warm slowly to 0 °C then quenched with saturated NH4Cl (50 mL) and extracted with TBME (2X). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, concentrated by evaporation then purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 30% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethanol (1.810 g, 63.1 %) as a colourless solid.
1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 2.05 (2H, d), 4.59 - 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.96 - 7.02 (9H, m), 7.26 (2H, d), 7.37 - 7.40 (9H, m);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 465; HPLC tR = 3.54 min.

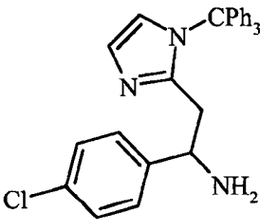
Intermediate 87: 2-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione



Di-tert-butyl azodicarboxylate (0.808 g, 3.51 mmol) was added portionwise to 1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethanol **(Intermediate 86)** (1.36 g, 2.92 mmol), phthalimide (0.473 g, 3.22 mmol) and triphenylphosphine (0.921 g, 3.51 mmol) in

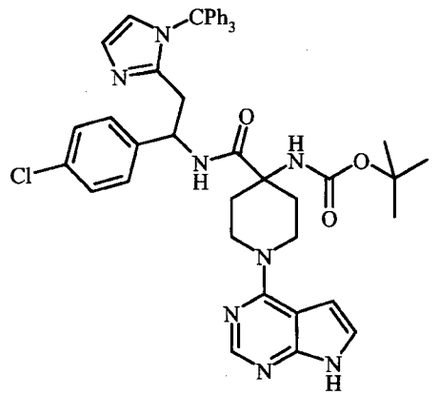
THF (25 mL) at room temperature over a period of 15 minutes . The resulting solution was stirred at room temperture for 60 minutes then concentrated by evaporation and purified by flash silica chromatography, elution gradient 20 to 40% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 2-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (1.78 g, 102 %) as a colourless foam.
m/z (ESI+) (M+H)+ = 594; HPLC tR = 2.80 min.

Intermediate 88: 1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethanamine



2-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione **(Intermediate 87)** (1.78 g, 3.00 mmol) and hydrazine hydrate (0.204 mL, 4.19 mmol) in methanol (30 mL) were refluxed for 3 hours. The resulting clear solution was left to cool to room temperature overnight then filtered. The filtrate was applied to a 20g SCX cartridge and eluted with methanol followed by 2N NH_3(MeOH). Product-containing fractions were combined and concentrated by evaporation then purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 5% MeOH in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethanamine (0.942 g, 67.8 %) as a colourless solid.
1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 2.16 (2H, d), 4.01 (1H, t), 6.74 (1H, d), 6.90 (2H, d), 6.99 (1H, d), 7.08 - 7.13 (7H, m), 7.29 - 7.32 (10H, m);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 464; HPLC tR = 3.13 min.

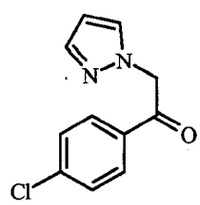
Intermediate 89: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (166 mg, 0.44 mmol) was added portionwise to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (150 mg, 0.42 mmol), 1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethanamine **(Intermediate 88)** (193 mg, 0.42 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.087 mL, 0.50 mmol) in DMF (2.0 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 hours then quenched in water (10 mL) to give a pale yellow ppt..The precipitate was collected by filtration, washed with water and dried under vacuum to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (320 mg, 95 %) as a cream solid, which was used without further purification.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 2.05 - 2.29 (6H, m), 3.56 - 3.61 (2H, m), 4.35 - 4.42 (2H, m), 5.33 (1H, s), 6.50 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.93 (2H, d), 6.97 - 7.01 (7H, m), 7.13 (2H, d), 7.26 - 7.35 (10H, m), 8.27 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 10.22 (1H, br s).
m/z (ESI+) (M+H)+ = 807; HPLC tR = 2.28 min.

Intermediate 90: 1-(4-Chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone



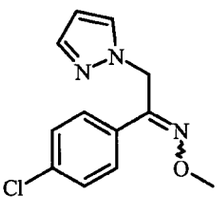
A solution of pyrazole (3.40 g, 49.98 mmol) and 2-bromo-4'-chloroacetophenone (11.44 g, 49 mmol) dissolved in DME (70 mL) was stirred at room temperature under argon for 5 days. Diethyl ether was added and the precipitate was filtered, washed with diethyl ether and dried in vacuo overnight to give the crude product, 8.842 g of pure white crystals. Concentrated aqueous ammonia (30%; 36 ml) was added to a suspension of 8.76 g of the crude product in 7 ml of water. The reaction was stirred for 40 min after which the yellow crystals were filtered, washed with a little water and dried in vacuo to afford 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone (5.04 g, 22.84 mmol, 46.6 %) as a pale yellow solid. Reextraction of the washings gave further product. This was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% ethyl acetate in dichloromethane. The solvent was evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone (2.78 g, 12.60 mmol, 25.7 %) as a colorless crystalline solid.

NMR & MS = EN00228-12-01

m/z (ESI+) (M+H)+ = 221.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 5.83 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.66 (2H, d), 7.73 (1H, d), 8.04 (2H, d)

Intermediate 91: (Z) and (E)-1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone O-methyl oxime



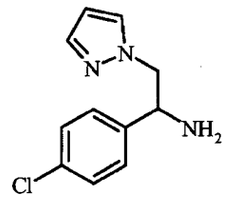
Methoxylamine hydrochloride (0.668 g, 8.00 mmol), was added to a stirred solution of 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone **(Intermediate 90)** (1.103 g, 5 mmol), at room temperature under argon. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The pyridine was evaporated in vacuo and the residual solid was triturated with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (50-100 ml). The solid was filtered, washed with water and dried to afford (Z) and (E)-1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone O-methyl oxime (1.080 g, 87 %) as a dark yellow solid.

NMR & MS = EN00228-18-01

m/z (ESI+) (M+H)+ = 250.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.99 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.19 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.42 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.71 (1H, d)

Intermediate 92: 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanamine

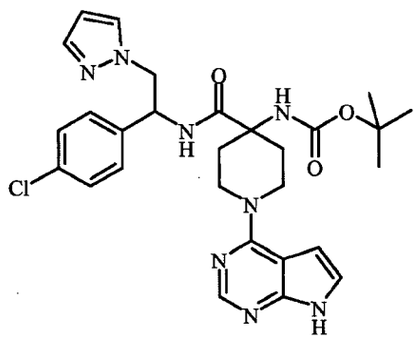


Borane tetrahydrofuran complex (15.00 mL, 15.00 mmol) was added to a stirred solution of (Z) and (E)-1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanone O-methyl oxime **(Intermediate 91)** (0.749 g, 3 mmol) dissolved in THF (30 mL) at room temperature under argon. The resulting solution was stirred under reflux for 3 hours. The mixture was cooled in ane ice/water bath and water (25 ml) was carefully added followed by 20% NaOH (25 ml). The resulting biphasic mixture was refluxed overnight with vigorous magnetic stirring and allowed to cool. Diethyl ether was added and the layers were separeated. The organic layer was further extracted with diethyl ether dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give the crude product (741mg, 55%). This was used directly in the following reaction.

NMR = EN00228-27-01

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 4.23 (1H, dd), 4.42 (1H, dd), 4.61 (1H, dd), 6.54 (1H, dd), 7.14 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.88 (1H, d)

Intermediate 93: Tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



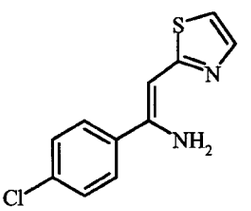
HATU (0.209 g, 0.55 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.181 g, 0.50 mmol), 1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanamine **(Intermediate 92)** (0.202 g, 0.5 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.174 mL, 1.00 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidinone (3.0 mL) at room temperature under argon. The resulting solution was stirred overnight. The reaction mixture was purified by preparative HPLC using a Waters X-Bridge reverse-phase column (C-18, 5 microns silica, 19 mm diameter, 100 mm length, flow rate of 40 ml / minute) and decreasingly polar mixtures of water (containing 0.2% ammonium carbonate) and acetonitrile as eluent. The fractions containing the desired compound were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (0.216 g, 76 %) as a white crystalline solid.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 565.

NMR = EN00228-28-01

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.72 (1H, m), 1.87 (2H, m), 2.00 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.38 (1H, dd), 4.74 (1H, dd), 5.30 (1H, dt), 6.14 (1H, dd), 6.57 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.29 (4H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d), 11.67 (1H, s)

Intermediate 94: (Z)-1-(4-Chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethenamine



A 2.5M solution of N-butyllithium (8.00 mL, 20.00 mmol) in hexanes, was added dropwise to 2-methylthiazole (1.983 g, 20 mmol) dissolved in THF (35.00 mL) over a period of 5 minutes under argon at -70°C. The resulting pale yellow slurry was stirred at -70 °C for 2.5 hour. 4-chlorobenzonitrile (2.75 g, 20.00 mmol) in THF (35.00 mL) was added dropwise to the suspension, which was stirred at -70 °C for 90 minutes after the end of the addition. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature under stirring and darkened. The crude was concentrated to dryness and diluted with ethyl acetate

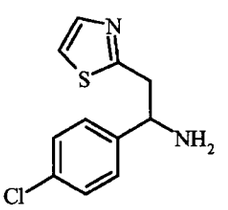
then washed with water, dried over magnesium sulphate and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 10 to 100% ethyl acetate in dichloromethane. The solvent was evaporated to dryness to afford (Z)-1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethenamine (1.466 g, 31.0 %) as a pale yellow solid.

NMR & MS = EN00228-45-01

m/z (ESI+) (M+H)+ = 237

1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 5.72 (1H, s), 6.54 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.38 (d, 2H), 7.55 (2H, d), 7.68 (1H, d)

Intermediate 95: 1-(4-Chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethanamine

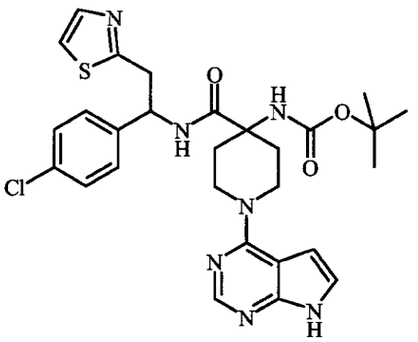


A 2N solution of hydrochloric acid in MeOH at room temprature, was added dropwise to (Z)-1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethenamine **(Intermediate 94)** (1.45 g, 6.13 mmol) and traces of bromocresol green dissolved in MeOH (45 mL) until the solution turned from dark blue to orange. Sodium cyanoborohydride (0.481 g, 7.66 mmol) was added in one portion to the stirred solution and orange color was maintained by adding dropwise the 2N solution of hydrochloric acid in methanol at room temprature. After 1h stirring, solvent was removed under vacuum. the crude was taken up into water, pH was adjusted around 2 by adding a few drops of the 2N solution of hydrochloric acid in methanol. The aqueous phase was washed with diethyl ether twice then pH was adjusted to 14 by adding a 6N aqueous solution of sodium hydroxide and the basic aqueous phase was extracted with diethyl ether twice. The organic phases were washed with brine dried over magnesium sulphate and concentrated to afford 1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethanamine (1.310 g, 90 %) as a colorless oil.

NMR = EN00228-47-01

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.10 (2H, m), 3.22 (1H, dd), 3.26 (1H, dd), 4.22 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.51 (1H, d), 7.66 (1H, d)

Intermediate 96: Tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



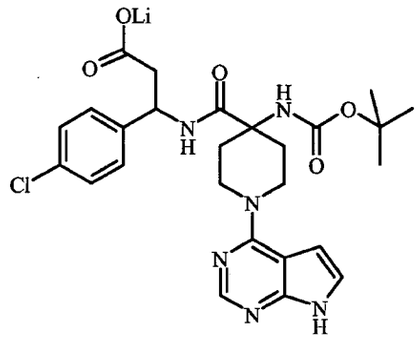
HATU (0.418 g, 1.10 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (0.361 g, 1.0 mmol), 1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethanamine **(Intermediate 95)** (0.318 g, 1.00 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.348 mL, 2.00 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidinone (5.0 mL) at room temperature under argon. The resulting solution was stirred overnight. Et_2O was added to precipitate the rude product, which was filtered, washed plentifully with Et_2O and dried in vacuo to give tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-2-(thiazol-2-yl)ethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (0.550 g, 94 %).

NMR & MS = EN00228-48-01

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 (9H, s), 1.74 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.00 (1H, m), 3.10 (2H, dd), 3.52 (1H, m), 3.58 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, m), 5.29 (1H, dt), 6.57 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.54 (1H), d), 7.69 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.47 (1H, d), 11.68 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 582

Intermediate 97: lithium 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate



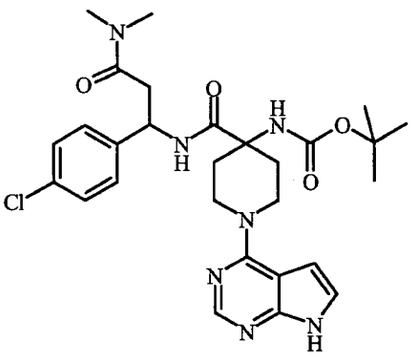
Lithium hydroxide (1.436 mL, 2.87 mmol) 2N in water was added to a stirred suspension of methyl 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 35)** (400 mg, 0.72 mmol) in THF (40 mL) at room temperature. The resulting suspension quickly went into solution and was then stirred at RT overnight. The following morning a white precipitate had formed. This was filtered and dried in vacuo to give lithium 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (396 mg, 100 %).

NMR & MS = EN00228-39-01

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.89 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.27 (2H, m), 3.30 (2H, m partially hidden by H2O), 4.33 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.22 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.58 (1H, m), 8.10 (1H, s), 10.02 (1H, s);

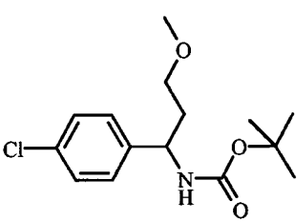
m/z (ESI-) (M-Li)- = 541

Intermediate 98: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(dimethylamino)-3-oxopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



HATU (152 mg, 0.40 mmol) was added in one portion to lithium 3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamido)-3-(4-chlorophenyl)propanoate **(Intermediate 97)** (200mg, 0.36 mmol), dimethylamine hydrochloride (48.0 mg, 0.59 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.190 mL, 1.09 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidinone (3.0 mL) at room temperature under argon. The resulting solution was stirred overnight. Diethyl ether added to precipitate the crude product which formed as a gum. This was rinsed with Et_2O and dried to give the crude gum (770 mg) which was used in subsequent reactions without further purification.

Intermediate 99: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropylcarbamate



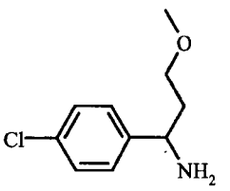
Sodium hydride (35.0 mg, 0.87 mmol) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropylcarbamate **(Intermediate 30)** (200 mg, 0.70 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C under nitrogen. The mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes. Methyl iodide (0.044 mL, 0.70 mmol) was added dropwise, and the resulting suspension was stirred at 22 °C for 4 hours. The reaction was quenched with $KHSO_4$ solution (1M, 0.5 mL) and water (15 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (3x 20 mL); the combined extracts were washed with saturated brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution

gradient 20 to 60% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropylcarbamate (80 mg, 38.1 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 1.91 (1H, s), 2.01 (1H, s), 3.30 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.79 (1H, br.s), 5.45 (1H, br.s), 7.20 (2H, d), 7.29 (2H, d);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 300, 302 (M+H+), 244.3, 246.3 (M+H+ -C4H8) ; HPLC tR = 2.58 min.

Intermediate 100: 1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropan-1-amine

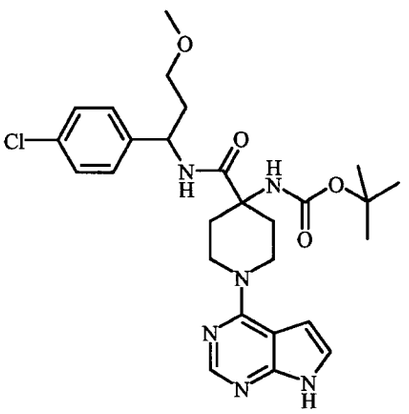


Hydrogen chloride (4M in 1,4-dioxane, 0.667 mL, 2.67 mmol) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropylcarbamate **(Intermediate 99)** (80 mg, 0.27 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (2 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 5 hours. The mixture was concentrated and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropan-1-amine (47.0 mg, 88 %) as a colourless oil.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.80 - 1.96 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.09 (1H, t), 7.27 - 7.31 (4H, m);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 200.2, 202.3 (M+H+) ; HPLC tR = 1.70 min.

Intermediate 101: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate

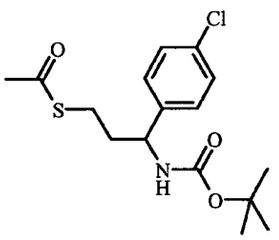


O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (55.2 mg, 0.15 mmol) was added to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (50 mg, 0.14 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.029 mL, 0.17 mmol) in NMP (5 mL). The resulting solution was stirred at 50 °C for 10 minutes then cooled to ambient temperature. 1-(4-Chlorophenyl)-3-methoxypropan-1-amine **(Intermediate 100)** (27.6 mg, 0.14 mmol) was added as a solution in NMP (2 mL). The resulting mixture was stirred at 22 °C for 16 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (75 mL) and washed sequentially with water (6x 75 mL), and saturated brine (50 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 1 to 4 % (10:1 MeOH/conc. NH_3 (aq)) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-methoxypropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (52.0 mg, 69.2 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.42 (9H, s), 1.90 (2H, t), 1.92 - 2.05 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.29 (2H, t), 3.55 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.89 (1H, dt), 6.60 (1H, dd), 7.05 (1H, br.), 7.16 (1H, dd), 7.33 (4H, m), 7.99 (1H, d), 8.13 (1H, s), 11.65 (1H, s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 543.4, 545.3 ; HPLC tR = 2.31 min.

Intermediate 102: S-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl ethanethioate

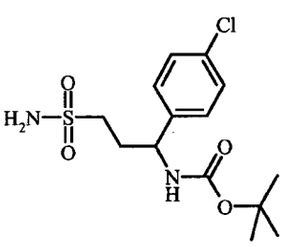


Potassium thioacetate (43.9 mg, 0.38 mmol) was added to 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl methanesulfonate **(Intermediate 31)** (70 mg, 0.19 mmol) in DMF (5 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 50 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (50 mL) and washed sequentially with 20% saturated brine (4x 50 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution solvent 15% EtOAc in isohexane. Pure fractions were evaporated to dryness to afford S-3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl ethanethioate (61.0 mg, 92 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.41 (9H, s), 1.98 (2H, dt), 2.32 (3H, s), 2.83 (2H, m), 4.67 (1H, br.s), 4.88 (1H, br.s), 7.20 (2H, d), 7.30 (2H, d);

m/z (ESI+) (M+H+ -C4H8) = 288.3, 290.3 ; HPLC tR = 2.80 min.

Intermediate 103: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropylcarbamate



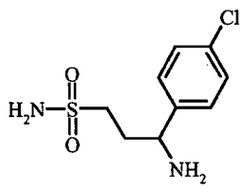
N-Chlorosuccinimide (90 mg, 0.67 mmol) was added to a mixture of acetonitrile (3 mL) and 2M hydrochloric acid (0.1 mL) cooled to 10 °C. S-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)propyl ethanethioate **(Intermediate 102)** (58 mg, 0.17 mmol) was added dropwise as a solution in acetonitrile (2 mL) and the resulting solution was stirred at 22 °C for 1 hour. Concentrated aqueous ammonia solution (3 mL, 63.00 mmol) was added dropwise and the mixture stirred for 3 days. The mixture was evaporated and the residue

was partitioned between DCM (30 mL) and water. The aqueous layer was extracted with DCM (30 mL) and the extracts combined with the organic layer. The combined organics were filtered through a phase-separating paper and evaporated. The residue was purified by flash silica chromatography, elution gradient 30 to 80% EtOAc in isohexane. Product-containing fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropylcarbamate (40.0 mg, 68.0 %) as a white solid.

1H NMR (399.902 MHz, CDCl3) δ 1.42 (9H, s), 2.75 - 2.91 (2H, m), 3.11 - 3.17 (2H, m), 4.74 (1H, br.s), 4.93 (1H, t), 7.23 (2H, d), 7.34 (2H, d);

m/z (ESI+) (M+H+ -C4H8) = 293.2, 295.2 ; HPLC tR = 2.11 min.

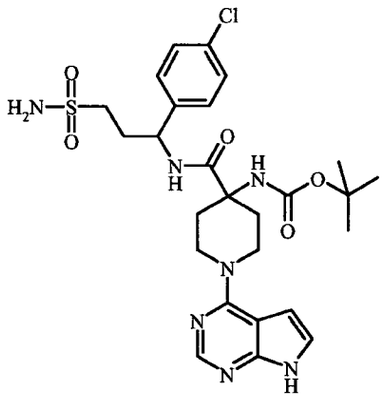
Intermediate 104: 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propane-1-sulfonamide



Hydrogen chloride (4M in dioxan, 1.0 mL, 4.00 mmol) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropylcarbamate **(Intermediate 103)** (38 mg, 0.11 mmol) in a mixture of DCM (5 mL) and methanol (2 mL) at 22 °C. The resulting solution was stirred at 22 °C for 24 hours. The mixture was evaporated to dryness and the residue was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 30% (2M NH_3 in MeOH) in DCM and pure fractions were evaporated to dryness to afford 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propane-1-sulfonamide (20.00 mg, 73.8 %) as a colourless gum.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 249.2, 251.2 ; HPLC tR = 1.32 min.

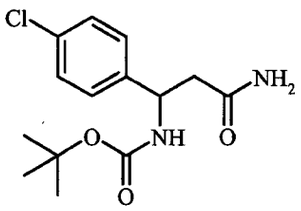
Intermediate 105: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (30.9 mg, 0.08 mmol) was added to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (28 mg, 0.08 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.016 mL, 0.09 mmol) in NMP (5 mL) at 22 °C. The resulting suspension was stirred at 50 °C for 10 minutes. The mixture was cooled to ambient temperature and 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propane-1-sulfonamide **(Intermediate 104)** (19.27 mg, 0.08 mmol) was added as a solution in NMP (2 mL). The mixture was stirred at 22 °C for 3 days. The mixture was diluted with methanol and loaded onto an SCX column. The crude product was purified by ion exchange chromatography; the desired product was eluted from the column using 2M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 2 to 6% (10:1 MeOH/conc. NH_3 (aq)) in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-sulfamoylpropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (16.00 mg, 34.9 %) as a white solid.

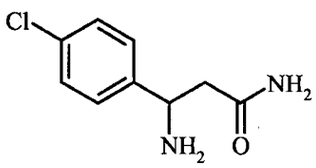
m/z (ESI+) (M+H)+ = 592.4, 594.3 ; HPLC tR = 1.99 min.

Intermediate 106: tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (466 mg, 1.23 mmol) was added in one portion to tert-butyl-3-amino-3-(4-chlorophenyl) propanoic acid (245 mg, 0.82 mmol), ammonium chloride (131 mg, 2.45 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.811 mL, 4.90 mmol) in DMF (4 mL) at 20°C under nitrogen. The resulting suspension was stirred at 20 °C for 18 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and redissolved in EtOAc (25 mL), and washed sequentially with water (25 mL) and saturated brine (25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropylcarbamate (200 mg, 82%) as a white solid. m/z (ESI-) (M-H)- = 297; HPLC tR = 1.91 min.

Intermediate 107: 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanamide

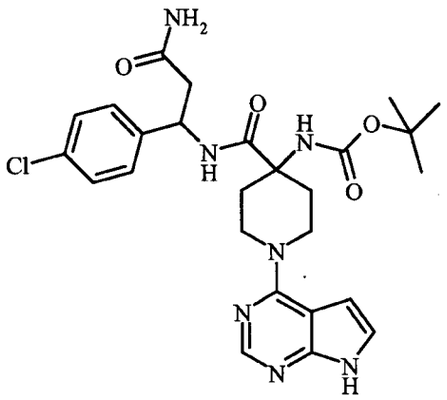


HCl (4M) in 1, 4 dioxane (1.674 mL, 6.69 mmol) was added to tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropylcarbamate **(Intermediate 106)** (200 mg, 0.67 mmol) in DCM (20 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20 °C for 4 hours. The reaction mixture was evaporated and was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to dryness to afford 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanamide (46.0 mg, 34.6 %) as a white solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 0.99 (2H, t), 2.33 - 2.37 (2H, m), 3.38 (2H, s), 4.24 (1H, t), 7.35 - 7.42 (4H, m),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 199; HPLC tR = 1.14 min.

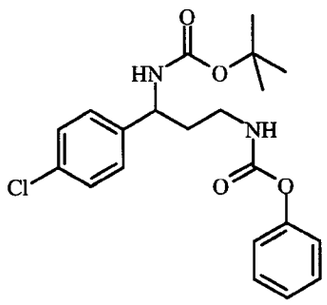
Intermediate 108: tert-butyl 4-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (129 mg, 0.34 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (82 mg, 0.23 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.112 mL, 0.68 mmol) in DMF (4 mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 minutes. 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanamide **(Intermediate 107)** (45 mg, 0.23 mmol) was then added to the reaction and stirred for 3 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 4-(3-amino-1-(4-chlorophenyl)-3-oxopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (99 mg, 100%).

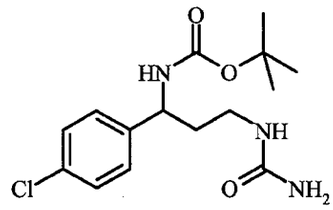
m/z (ESI+) (M+H)+ = 542; HPLC tR = 1.88 min.

Intermediate 109: tert-butyl N-[1-(4-chlorophenyl)-3-(phenoxycarbonylamino)-propyl]carbamate



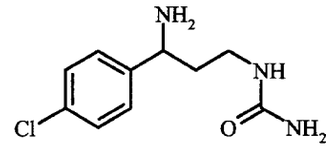
Phenyl chloroformate (0.132 mL, 1.05 mmol) was added dropwise to tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate **(Intermediate 25)** (300 mg, 1.05 mmol) and sodium bicarbonate (133 mg, 1.58 mmol) in dioxane (10 mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl N-[1-(4-chlorophenyl)-3-(phenoxycarbonylamino)-propyl]carbamate (427 mg, 100%) as a gum.
m/z (ESI+) (M+H)+ = 405; HPLC tR = 2.85 min.

Intermediate 110: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropylcarbamate



Ammonium chloride (113 mg, 2.11 mmol) was added in one portion to tert-butyl N-[1-(4-chlorophenyl)-3-(phenoxycarbonylamino)propyl]carbamate **(Intermediate 109)** (427 mg, 1.05 mmol) and triethylamine (0.882 mL, 6.33 mmol) in DMF (3 mL). The resulting solution was stirred at 0.352 molar for 24 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropylcarbamate (346 mg, 100%),
m/z (ESI+) (M+H)+ = 328; HPLC tR = 1.91 min.

Intermediate 111: 1-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)urea



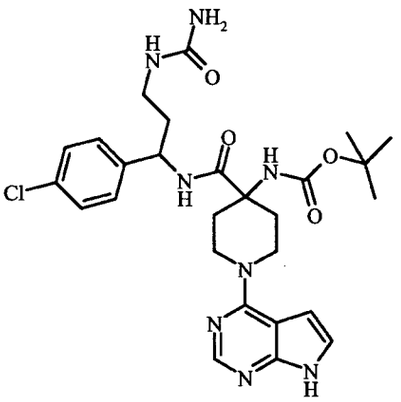
Tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropylcarbamate **(Intermediate 110)** (346 mg, 1.06 mmol) was dissolved in TFA (3mL) and stirred at 20 °C for 2 hours. The reaction was vacuumed to dryness and was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 0.35M NH_3/MeOH and

pure fractions were evaporated to dryness to afford 1-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)urea (151 mg, 62.8 %) as a yellow gum.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.61 (2H, q), 2.98 (2H, m), 3.82 (1H, t), 4.05 (2H, s), 5.38 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.37 (4H, m),

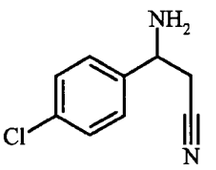
m/z (ESI+) (M+H)+ = 228; HPLC tR = 1.25 min.

Intermediate 112: Tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



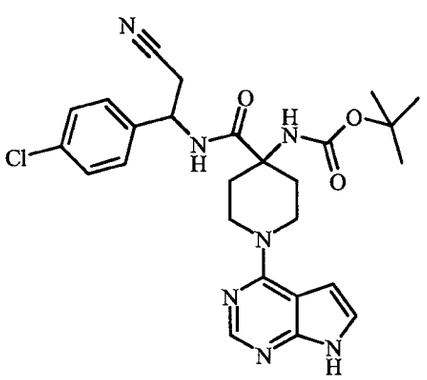
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-n,n,n',n'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (378 mg, 0.99 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (240 mg, 0.66 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.329 mL, 1.99 mmol) in NMP (2mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 minutes. 1-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)urea **(Intermediate 111)** (151 mg, 0.66 mmol) in NMP (2mL) was then added to the reaction and stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-ureidopropylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (379 mg,100%) as a white solid. m/z (ESI+) (M+H)+ = 571; HPLC tR = 1.88 min.

Intermediate 113: 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanenitrile



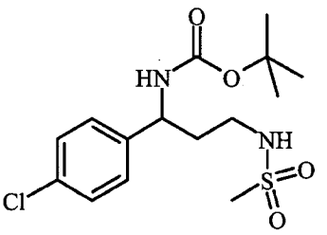
HCl (4M) in 1,4-dioxane (0.668 mL, 2.67 mmol) was added in one portion to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamate **(Intermediate 24)** (150 mg, 0.53 mmol) in DCM (4mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20°C for 18 hours. The reaction mixture was evaporated to afford 3-amino-3-(4-chlorophenyl)propanenitrile (HCl salt) (115 mg, 99 %) as a white solid.

Intermediate 114: (4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (306 mg, 0.81 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid (194 mg, 0.54 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.533 mL, 3.22 mmol) in NMP (3mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20°C for 5 minutes. 3-amino-3-(4-chlorophenyl)-propanenitrile **(Intermediate 113)** (97 mg, 0.54 mmol) in NMP (3mL) was then added to the reaction and stirred for 1 hour. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (50mL) and washed with water (50mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford (4-chlorophenyl)-2-cyanoethylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (0.281 g, 100%).
m/z (ESI+) (M+H)+ = 524; HPLC tR = 2.19 min.

Intermediate 115: tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propylcarbamate

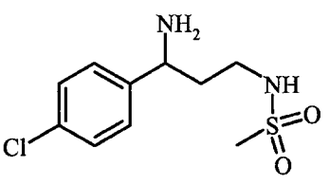


Methanesulfonyl chloride (0.082 mL, 1.05 mmol) was added dropwise to tert-butyl 3-amino-1-(4-chlorophenyl)propylcarbamate **(Intermediate 25)** (300 mg, 1.05 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.367 mL, 2.11 mmol) in DCM (4 mL) at 20°C. The resulting solution was stirred at 20°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with Et2O (25 mL) and washed with water (25mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford crude product. The crude product was purified by flash silica chromatography, elution gradient 0 to 20% EtOAc in DCM. Pure fractions were evaporated to dryness to afford tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propylcarbamate (275 mg, 71.9 %) as a white solid.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (9H, s), 1.76 (1H, m), 1.82 - 1.88 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.89 - 2.91 (2H, m), 4.58 (1H, d), 7.00 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.48 (1H, d),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 361; HPLC tR = 2.25 min.

Intermediate 116: N-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)methanesulfonamide



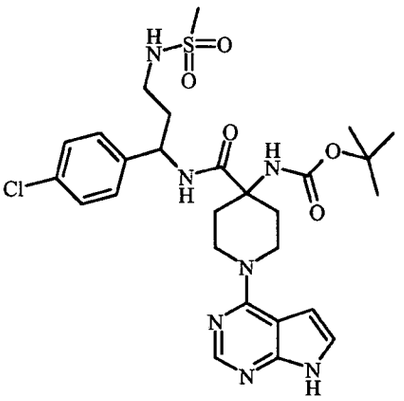
TFA (4 mL) was added to tert-butyl 1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propylcarbamate **(Intermediate 115)** (275 mg, 0.76 mmol) and stirred at 20°C for 2 hours. The reaction was vacuumed to dryness. The crude product was purified by ion exchange chromatography, using an SCX column. The desired product was eluted from the column using 7M NH_3/MeOH and pure fractions were evaporated to

dryness to afford N-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)methanesulfonamide (113 mg, 56.7 %) as a colourless gum.

1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.69 - 1.72 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.94 - 2.98 (2H, m), 3.18 - 3.19 (1H, m), 3.87 (1H, t), 7.35 - 7.40 (4H, m),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 262; HPLC tR = 1.43 min.

Intermediate 117: tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (245 mg, 0.65 mmol) was added in one portion to 4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid **(Intermediate 1)** (155 mg, 0.43 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.213 mL, 1.29 mmol) in NMP (2mL) at 20°C under nitrogen. The resulting solution was stirred at 20 °C for 5 minutes. N-(3-amino-3-(4-chlorophenyl)propyl)methanesulfonamide **(Intermediate 116)** (113 mg, 0.43 mmol) in NMP (2mL) was then added to the reaction and stirred for 18 hours. The reaction mixture was concentrated and diluted with EtOAc (20 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford tert-butyl 4-(1-(4-chlorophenyl)-3-(methylsulfonamido)propylcarbamoyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylcarbamate (261 mg, 100%).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 606; HPLC tR = 2.09 min.

The biological effects of the compounds of Formula (I) may be tested as set out below.

In Vitro MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma GSK-3 Phosphorylation Assay

This assay determines the ability of test compounds to inhibit phosphorylation of Serine-9 residue in Glycogen Synthase Kinase-3beta (GSK-3β) as a surrogate marker of cellular PKB (Akt) activity, as assessed using Acumen Explorer Fluorescent Plate-Reader technology. A MDA-MB-468 human breast adenocarcinoma cell line (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, Catalogue No. HTB-132) was routinely maintained in Dulbecco's modified Eagle's growth medium (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK Catalogue No. 11966-025) containing 10% heat-inactivated foetal calf serum (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, Catalogue No. F0392) and 1% L-glutamine (Gibco, Catalogue No. 25030-024) at 37°C with 5% CO_2 up to a confluency of 70–90 %.

For the phosphorylation assay, the cells were detached from the culture flask using Trypsin-EDTA (Invitrogen Limited, Catalogue No. 25300-062) and seeded into the wells of a black transparent-bottom Corning Costar Polystyrene 96 well plate (Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK; Catalogue No. 3904 and DPS-130-020K) at a density of 5000 cells per well in 100µl of complete growth media. The cells were incubated overnight at 37°C with 5% CO_2 to allow them to adhere.

On day 2, the cells were treated with test compounds and incubated for 2 hours at 37°C with 5% CO_2. Test compounds were prepared as 10mM stock solutions in DMSO and dosed directly to required concentration into test wells using non-contact (acoustic dispensing of multiple 2.5nl droplets directly into assay wells) ECHO dosing technology (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, USA). Each plate contained control wells without test compound.

20µl of fixing buffer (Phosphate Buffered Saline (PBS) containing 10% formaldehyde; Sigma; Catalogue No. F1635) was then added to each well to give a final well concentration 1.6%. Plates were then incubated for 30 minutes at room temperature prior to the fixative being removed. Each well was washed once with 250µl of PBS and then 50µl PBS added to each well. PBS was then aspirated and cells permeabilised and blocked by incubating each well with 50µl of permeabilisation/blocking buffer (PBS containing 0.5% Tween 20 (Sigma; Catalogue No. P5927) and 5% Marvel Milk Powder (Andrews Pharmacy Ltd, Macclesfield, Cheshire, UK; Catalogue No. APC100199)) for 1 hour at room temperature prior to staining.

Following removal of Perm/Block buffer, 50µl of primary anti-phospho-GSK-3β antibody (Cell Signalling Technology (New England Biolabs (Uk) Ltd.), Hitchin, Hertfordshire, UK; Catalogue No.9336 diluted 1:400 in Blocking buffer (PBS containing 5% Marvel and 0.05% Tween/Polysorbate 20) was added to each well and incubated overnight at 4°C.

Each well was washed three times in 250µl of wash buffer (PBS containing 0.05% polysorbate 20), and cells incubated for 1 hour at room temperature with 50µl of secondary fluorescently-labelled anti-rabbit Alexa Fluor 488 antibody (Molecular Probes, Invitrogen Limited, Catalogue No. A11008) diluted 1:750 in blocking buffer. Plates were washed three times in 250µl of wash buffer and stored containing 50µl of PBS at 4°C until required.

Plates were analysed using an Acumen Explorer Plate-reader to quantify level of fluorescent signal that represents quantity of phosphorylated-GSK-3β. Active compounds caused a decrease in phospho-GSK-3β phosphorylation relative to the maximum (undosed) control for each assay, which is measured by the number of phosphorylated objects per well, and enabled potency of PKB (Akt) inhibitors to be determined.

IC_{50} calculation - IC_{50} is the concentration of compound required to give 50% effect over the range of activity affected by the compound, between maximum (no compound) and minimum (excess level of compound) response control data. IC_{50} values were determined by fitting background corrected, dose response assay data to a 4 parameter logistic curve fit equation model with the minimum response set to zero. This was done using an in-house developed algorithm within the Origin graphing software package (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA).

Examples of the invention were tested in the above assay and their mean IC_{50} values calculated. These values are shown in Table G.

In vitro AKT1 kinase assay

This assay detects inhibitors of AKT1 (PKBα) kinase activity using Caliper LabChip LC3000. The Caliper off-chip incubation mobility shift assay uses a microfluidic chip to measure the conversion of a fluorescent labelled peptide to a phosphorylated product by a respective kinase. The complete enzyme reaction is carried out in microtitre

plates and then quenched. The resulting stopped solutions are serially 'sipped' through a capillary onto the chip, where the peptide substrate and phosphorylated product are separated by electrophoresis. They are then detected via laser-induced fluorescence. Substrate and product are separated into two peaks by the application of a high electric field and directly detected using fluorescence. The signature of the fluorescent signal reveals the extent of the reaction.

For Echo dosing the solvent was 100% DMSO. A master plate was prepared with 40ul of 10mM stock from our Primary Liquid Store in quadrant 1 of a Labcyte 384 well plate. A 1 in 100 dilution was made from quadrant 1 into quadrant 2 by removing 0.4ul and adding it to 39.6ul of DMSO. Subsequent 1 in 100 dilutions were made into quadrant 3 from quadrant 2 and quadrant 4 from quadrant 3.

Multiple 2.5nl droplets were dispensed from each quadrant of the master plate using ECHO dosing technology (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, USA) to generate the dose range that was required in the test. The dose range most commonly used was as follows: 100uM, 30uM, 10uM, 3uM, 1uM, 0.3uM, 0.1uM, 0.03uM, 0.01uM, 0.003uM, 0.001uM, 0.0001uM. Each well was backfilled with Dimethyl Sulphoxide (DMSO) to a total volume of 120nl, such that when the enzyme and substrate mix was added the final DMSO concentration was 1%. DMSO was added to max control wells as 120nl, minimum control wells were treated with 120nl of compound at a concentration that inhibited the enzyme activity 100%.

Following addition of compound or control to the assay plate, 6µl peptide mix containing 3µM substrate (5-FAM-GRPRTSSFAEG-CONH2; CRB) and 40µM ATP in Kinase base buffer (100mM Hepes pH 7.5, 0.015% Brij-35) and 6µl enzyme mix containing 8nM AKT1/PKBα active enzyme (Upstate Biotechnology, Cat No. 14-276), 8 mM DTT and 20mM $MgCl_2$ in kinase base buffer was added. All buffers were made up with 18MΩ water. The plates were sealed and incubated at room temperature for 50 minutes. The reaction was stopped by the addition of 10 µl stop buffer (100mM Hepes pH 7.5, 0.015% Brij-35 solution, 0.1% coating reagent #3, 40mM EDTA, 5% DMSO) to each well (N.B. plates can be frozen after stopping and read later). The plates were then analysed using the Caliper LabChip LC3000 Drug Discovery System (Caliper Life Sciences, 1 Wellfield, Preston Brook, Runcorn, WA7 3AZ) using the following separation conditions; -1.8 PSI, -500 upstream voltage, -1700 downstream voltage, sample sip time of

0.2 sec, post sample sip time of 30 sec and a final delay of 120 sec. Integration of the substrate and product peaks was carried out using Caliper LabChip software and IC50 curves were calculated using Origin™ software (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA). Examples of the invention were tested in the in vitro AKT1 enzyme assay and the mean IC_{50} values obtained are presented in Table G.

Table G

Example Number	**Cellular PKB Mean IC_{50} (μM)**	***In vitro* PKBα Mean IC_{50} (μM)**
1	0.2	0.0076
2	0.13	0.0038
3	0.14	0.0067
3A, 3B	0.11, >3.10	0.0026, 0.27
4	0.23	0.005
5	0.27	0.0097
6	0.02	0.0012
7	0.14	0.0061
7A, 7B	0.10, >3.10	0.0045, 0.24
8	0.3	0.0071
9	0.09	0.0032
10	0.25	0.0042
11	0.1	0.002
11A, 11B	0.11, 0.48	0.0028, 0.021
12	0.1	0.0027
13	0.09	0.0042
14	0.94	0.003
15	>3.10	0.093
16	4.6	0.28
17	0.24	0.012
18	1.4	0.016

19	0.26	0.011
20	0.98	0.02*
21	>3.10	0.059*
22	0.17	0.0075
23	0.08	0.0013
24	0.06	0.0022
25	0.13	0.0029
26	0.09	0.0056
27	0.37	0.016*
28	0.47	0.0045
29	1.6	0.041
30	1.1	0.03
31	1.1	0.024
32	0.42	0.012
33	0.24	0.014
34	0.35	0.0092
35	0.28	0.004
36	0.38	0.014
37	0.55	0.019
38	0.36	0.0054
39	1.9	0.05
40	1.9	0.032
41	0.54	0.016
42	4.3	0.032
43	0.87	0.031
44	1.8	0.0089
45	0.77	0.23
46	6.7	0.15
47	0.21	0.0036
48	0.16	0.0056

49	0.081	0.005
49A, 49B	0.077, 1.2	0.0033, 0.048
50	0.19	0.0043
51	0.31	0.01
52	0.078	0.0037
53	>2.4	0.0063
54	0.18	0.0034
55	0.043	0.0039
56	1	0.016
57	0.49	0.012
58	2.9	0.031
59	0.84	0.0063
60	0.47	0.023
61	0.85	0.023
62	0.56	0.028
63	0.68	0.042
64	0.3	0.0095
65	0.87	0.0064
66	0.99	0.0066*
67	0.89	0.0077*
68	0.34	0.012
69	0.41	0.0069

* = tested once only

hERG Analysis

Cell culture

The hERG-expressing Chinese hamster ovary K1 (CHO) cells described by (Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) were grown to semi-confluence at 37 °C in a humidified environment (5% CO_2) in F-12 Ham medium containing L-glutamine, 10% foetal calf serum (FCS) and 0.6 mg/ml hygromycin (all Sigma-Aldrich). Prior to use, the monolayer was washed using a pre-warmed (37°C) 3 ml aliquot of Versene 1:5,000

(Invitrogen). After aspiration of this solution the flask was incubated at 37 °C in an incubator with a further 2 ml of Versene 1:5,000 for a period of 6 minutes. Cells were then detached from the bottom of the flask by gentle tapping and 10 ml of Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline containing calcium (0.9 mM) and magnesium (0.5 mM) (PBS; Invitrogen) was then added to the flask and aspirated into a 15 ml centrifuge tube prior to centrifugation (50 g, for 4 mins). The resulting supernatant was discarded and the pellet gently re-suspended in 3 ml of PBS. A 0.5 ml aliquot of cell suspension was removed and the number of viable cells (based on trypan blue exclusion) was determined in an automated reader (Cedex; Innovatis) so that the cell re-suspension volume could be adjusted with PBS to give the desired final cell concentration. It is the cell concentration at this point in the assay that is quoted when referring to this parameter. CHO-Kv1.5 cells, which were used to adjust the voltage offset on IonWorks™ HT, were maintained and prepared for use in the same way.

Electrophysiology

The principles and operation of this device have been described by (Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003). Briefly, the technology is based on a 384-well plate (PatchPlate™) in which a recording is attempted in each well by using suction to position and hold a cell on a small hole separating two isolated fluid chambers. Once sealing has taken place, the solution on the underside of the PatchPlate™ is changed to one containing amphotericin B. This permeablises the patch of cell membrane covering the hole in each well and, in effect, allows a perforated, whole-cell patch clamp recording to be made.

A β-test IonWorks™ HT from Essen Instrument was used. There is no capability to warm solutions in this device hence it was operated at room temperature (~21°C), as follows. The reservoir in the "Buffer" position was loaded with 4 ml of PBS and that in the "Cells" position with the CHO-hERG cell suspension described above. A 96-well plate (V-bottom, Greiner Bio-one) containing the compounds to be tested (at 3-fold above their final test concentration) was placed in the "Plate 1" position and a PatchPlate™ was clamped into the PatchPlate™ station. Each compound plate was laid-out in 12 columns to enable ten, 8-point concentration-effect curves to be constructed; the remaining two columns on the plate were taken up with vehicle (final concentration 0.33% DMSO), to define the assay baseline, and a supra-maximal blocking concentration of cisapride (final concentration 10 μM) to define the 100% inhibition level. The fluidics-head (F-Head) of

IonWorks™ HT then added 3.5 µl of PBS to each well of the PatchPlate™ and its underside was perfused with "internal" solution that had the following composition (in mM): K-Gluconate 100, KCl 40, $MgCl_2$ 3.2, EGTA 3 and HEPES 5 (all Sigma-Aldrich; pH 7.25-7.30 using 10 M KOH). After priming and de-bubbling, the electronics-head (E-head) then moved round the PatchPlate™ performing a hole test (i.e. applying a voltage pulse to determine whether the hole in each well was open). The F-head then dispensed 3.5 µl of the cell suspension described above into each well of the PatchPlate™ and the cells were given 200 seconds to reach and seal to the hole in each well. Following this, the E-head moved round the PatchPlate™ to determine the seal resistance obtained in each well. Next, the solution on the underside of the PatchPlate™ was changed to "access" solution that had the following composition (in mM): KCl 140, EGTA 1, $MgCl_2$ 1 and HEPES 20 (pH 7.25-7.30 using 10 M KOH) plus 100 µg/ml of amphotericin B (Sigma-Aldrich). After allowing 9 minutes for patch perforation to take place, the E-head moved round the PatchPlate™ 48 wells at a time to obtain pre-compound hERG current measurements. The F-head then added 3.5 µl of solution from each well of the compound plate to 4 wells on the PatchPlate™ (the final DMSO concentration was 0.33% in every well). This was achieved by moving from the most dilute to the most concentrated well of the compound plate to minimise the impact of any compound carry-over. After approximately 3.5 mins incubation, the E-head then moved around all 384-wells of the PatchPlate™ to obtain post-compound hERG current measurements. In this way, non-cumulative concentration-effect curves could be produced where, providing the acceptance criteria were achieved in a sufficient percentage of wells (see below), the effect of each concentration of test compound was based on recording from between 1 and 4 cells.

The pre- and post-compound hERG current was evoked by a single voltage pulse consisting of a 20 s period holding at -70 mV, a 160 ms step to -60 mV (to obtain an estimate of leak), a 100 ms step back to -70 mV, a 1 s step to + 40 mV, a 2 s step to -30 mV and finally a 500 ms step to -70mV. In between the pre- and post-compound voltage pulses there was no clamping of the membrane potential. Currents were leak-subtracted based on the estimate of current evoked during the +10mV step at the start of the voltage pulse protocol. Any voltage offsets in IonWorks™ HT were adjusted in one of two ways. When determining compound potency, a depolarising voltage ramp was applied to CHO-Kv1.5 cells and the voltage noted at which there was an inflection point in the current trace

(i.e. the point at which channel activation was seen with a ramp protocol). The voltage at which this occurred had previously been determined using the same voltage command in conventional electrophysiology and found to be –15 mV (data not shown); thus an offset potential could be entered into the IonWorks™ HT software using this value as a reference point. When determining the basic electrophysiological properties of hERG, any offset was adjusted by determining the hERG tail current reversal potential in IonWorks™ HT, comparing it with that found in conventional electrophysiology (-82 mV) and then making the necessary offset adjustment in the IonWorks™ HT software. The current signal was sampled at 2.5 kHz.

Pre- and post-scan hERG current magnitude was measured automatically from the leak subtracted traces by the IonWorks™ HT software by taking a 40 ms average of the current during the initial holding period at –70 mV (baseline current) and subtracting this from the peak of the tail current response. The acceptance criteria for the currents evoked in each well were: pre-scan seal resistance >60 MΩ, pre-scan hERG tail current amplitude >150 pA; post-scan seal resistance >60 MΩ. The degree of inhibition of the hERG current was assessed by dividing the post-scan hERG current by the respective pre-scan hERG current for each well.

References

Persson, F., Carlsson, L., Duker, G., & Jacobson, I. (2005). Blocking characteristics of hERG, hNav1.5, and hKvLQT1/hminK after administration of the novel anti-arrhythmic compound AZD7009. *J Cardiovasc.Electrophysiol., 16*, 329-341.

Schroeder, K., Neagle, B., Trezise, D. J., & Worley, J. (2003). Ionworks HT: a new high-throughput electrophysiology measurement platform. *J Biomol Screen., 8*, 50-64.

Results of hERG Analysis

Example 9, (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide, was tested up to 100 μM according to the procedure described above and a mean hERG IC_{50} value of 177 μM was derived by extrapolation of the curve.

***In vivo* Experiments**

Pharmacodynamic analysis of PKB substrate proteins GSK3β and PRAS40 in response to (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

2.5×10^6 U87-MG cells (ATCC number HTB-14™) + 50% matrigel were injected s.c. (subcutaneously) into the flank of nude mice. When tumours reached a volume of about 0.5 cm^3 an acute dose of 150 or 300 mg/kg of (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9) was given p.o. (oral gavage). Animals were euthanised at the specified timepoint and tumours dissected out and snap frozen in liquid nitrogen.

Ex-vivo tumour lysates were prepared in 10% triton-X-100 Tris Lysis buffer containing protease and phosphatase inhibitiors using 'FastPrep 24' methodology (MP Biomedicals matrix #6910-500). Protein concentrations were estimated against a BSA standard curve using Pierce BCA kit (#23225). pGSK3β was measured by western blotting and pPRAS40 by solid phase sandwich ELISA (Biosource KHO0421).

For western blotting, equivalent amounts of protein were resolved by 4–12% gradient Bis-Tris polyacrylamide pre-cast gels (Invitrogen NP0323), transferred to Hybond C Extra nitrocellulose membranes (Invitrogen LC2001) and incubated with primary antiserum (pGSK3β ser9, Cell Signaling Technology #9336; total GSK3β, BD Transduction Labs #610202) and subsequently with either horseradish peroxidase conjugated anti-rabbit IgG (Cell Signaling Technology #7074) or anti-mouse IgG (Cell Signalling Technology #7076). Immunoreactive proteins were detected by enhanced chemiluminescence (#34076 Pierce Supersignal Dura) and bands quantified with a ChemiGenius II (Syngene). Plotted values show the percentage inhibition of pGSK3β compared to vehicle controls, following normalisation for total pGSK3β.

For ELISA (Enzyme linked Immuno Sorbent Assay), equivalent amounts of protein were added to a 96 well plate pre-coated with a 'capture' pPRAS40 specific monoclonal antibody. A 'detection' antibody specific for pPRAS40(Thr 246) is then added followed by an HRP labelled anti-rabbit IgG antibody. The assay is then quantified using stabilised TMB (tetramethylbenzidine) at 450nm on a plate reader. Colour intensity is proportional to the concentration of pPRAS40 (Thr 246). The results are shown in Figure 1.

MCF-7 anti-tumour study using (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9)

Severe Combined Immuno-Deficient (SCID) mice were obtained from Charles River Laboratories. The mice were housed and maintained in specific, pathogen-free conditions. For *in vivo* implant, cells were harvested from T225 tissue culture flasks by a 2- to 5-minute treatment with 3 x trypsin (Invitrogen) in EDTA solution followed by suspension in basic medium and three washes in phosphate buffered saline (Invitrogen). Only single-cell suspensions of greater than 90% viability, as determined by trypan blue exclusion, were used for injection. MCF-7 breast tumor cells (ATCC number HTB-22™) (5×10^6 cells + 50% Matrigel™) were injected subcutaneously in the left flank of the animal in a volume of 0.1 mL. Prior to implantation of the MCF-7 cells, SCID mice were anaesthetized and implanted with a 0.5 mg/21 day duration estrogen pellet. When mean tumor size reached ~ 0.3 cm^3, the mice were randomized into control and treatment groups. The treatment group received 300 mg/kg E9 solubilized in a vehicle consisting of 10% (v/v) DMSO, 25% (w/v) Kleptose™ in water, by oral gavage. The control group received the vehicle alone, once daily by oral gavage. Tumor volumes (measured by caliper) were recorded at intervals for the duration of the study. Mice were sacrificed by CO_2 euthanasia. The tumor volume was calculated (taking length to be the longest diameter across the tumor and width to be the corresponding perpendicular diameter using the formula: (length x width) x $\sqrt{}$(length x width) x (π/6). Growth inhibition from the start of treatment was assessed by comparison of the differences in tumor volume between control and treated groups. Because the variance in mean tumor volume data increases proportionally with volume (and is therefore disproportionate between groups), data were log-transformed to remove any size dependency before statistical evaluation. Statistical significance was evaluated using a one-tailed, two-sample *t* test. The results are shown in Figure 2.

Human Dose Prediction

Human dose prediction for clinical studies requires an estimate of human pharmacokinetic (PK) parameters important for defining the elimination $T_{1/2}$ and the shape and magnitude of the plasma concentration vs time profile at a particular dose. These estimated parameters include Clearance, Volume of Distribution at Steady State (Vss), absorption rate constant (Ka), bioavailability (F) and dosing frequency. Human dose

predictions also require some pharmacological evidence as to how exposure relates to efficacy (McGinnity, Collington, Austin & Riley, Current Drug Metabolism 2007 **8** 463-479).

For (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9), human clearance was estimated from intrinsic clearance (Clint) data determined in human hepatocytes corrected to *in vivo* clearance by incorporation of the well-stirred model (Riley, McGinnity & Austin, Drug Metabolism & Disposition 2005 33(9) 1304-1311). Minor differences were observed in the plasma protein binding of the compound across rat, dog and human; consequently, observed rat and dog Vss values were corrected by the factor Fu, human/Fu (rat or dog) (where Fu = fraction unbound in plasma). Human Vss was estimated to be 3.3 L/kg using this approach. Fraction absorbed (Fabs) in humans was taken as the average across rat and dog. This Fabs parameter was then adjusted to bioavailability (F) by correction for hepatic extraction. The absorption rate (Ka) was set to ensure that Tmax was 1h for E9, a relatively conservative value given that observed pre-clinically, and should equally result in a conservative Cmax value for use in calculation of margins with respect to safety studies. The clinical dosing frequency desired was assumed to be twice daily (BID).

Having defined the shape and magnitude of the human plasma concentration vs time curve, the final step was to adjust the dose so that plasma concentrations are attained that are likely to achieve efficacy. In mouse PD studies, inhibition of pGSK (a surrogate end-point for anti-tumour activity) has been observed when free plasma concentrations exceed 1-fold IC_{50} for each compound as measured in the cell assay of AKT inhibitory activity, corrected for binding due to Foetal Calf Serum present in the assay. Consequently, the human PK model assumed that free exposure to E9 must exceed the free PKB IC_{50} to ensure clinical efficacy.

Putting all of this data together, (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9) is predicted to require a human dose of about 7mg/kg BID to achieve efficacy, with a half-life estimated to be around 6 hours.

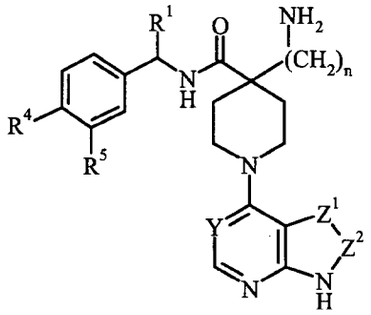
List of Figures

Figure 1: GSK3β and PRAS40 phosphorylation levels in samples taken from U87-MG tumours grown in nude mice following an acute dose of 150 or 300 mg/kg (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9), n = 5 per timepoint.

Figure 2: Results of MCF-7 antitumour study in SCID mice using a once daily (QD) dose of 300 mg/kg (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (E9).

Claims:

1. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

Y represents CH or N;

Z^1-Z^2 represents a group selected from $C(R^6)$=CH, N=CH and $C(R^6)$=N; where

R^6 represents hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano, methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl or cyclopropyl;

n is 0, 1 or 2;

R^1 represents C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, cyano, cyanoC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pSO_2NR^2R^3$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ or $-(CH_2)_p$-R^7; where

p is 0, 1, 2 or 3;

R^2 represents hydrogen or C_{1-3}alkyl;

R^3 represents C_{1-3}alkyl; and

R^7 represents phenyl;

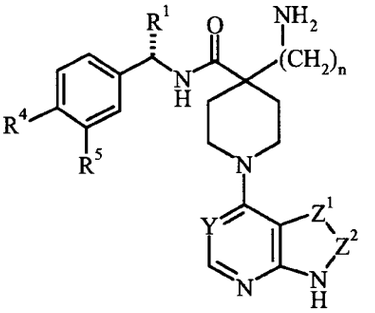
R^7 represents a 5 or 6 membered monocyclic heteroaryl ring which comprises 1, 2 or 3 heteroatoms selected from O, N or S; or

R^7 represents a monocyclic 4, 5, or 6 membered heterocyclic ring which comprises 1, 2 or 3 heteroatoms selected from O, N or S;

wherein R^7 is optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from C_{1-4}alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4}alkoxy, fluoro, chloro, bromo, and cyano;

R^4 represents hydrogen, fluoro, chloro, bromo, cyano or trifluoromethyl; and
R^5 represents hydrogen, fluoro, chloro or bromo.

2. A compound of Formula (I) according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula (I) has the configuration shown in Formula (IA):



(IA).

3. A compound according to either Claim 1 or Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y represents N.

4. A compound according to any one of Claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Z^1-Z^2 represents CH=CH.

5. A compound according to any one of Claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 represents methoxyC_{1-4}alkyl, fluoroC_{1-4}alkyl, aminoC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, cyanoC_{1-4}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ or $-(CH_2)_p-R^7$.

6. A compound according to Claim 5 wherein R^1 represents $-(CH_2)_p-R^7$, p represents 1, 2 or 3, R^7 is selected from phenyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl and thiazolyl and R^7 is optionally substituted by a single methyl group.

7. A compound according to any one of Claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 represents hydroxyethyl.

8. A compound according to any one of Claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 represents chloro or bromo.

9. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 represents hydrogen.

10. A compound according to any one of Claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is 0 or 1.

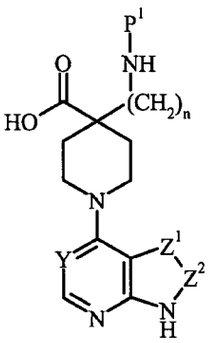
11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 10, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

12. A compound according to any one of Claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

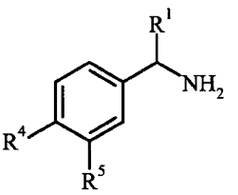
13. A compound according to any one of Claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer.

14. A compound according to any one of Claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of breast cancer.

15. A process for the preparation of a compound of Formula (I) according to Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises a process (a), (b), (c) or (d):
(a) reaction of an acid of Formula (II) with an amine of Formula (III):



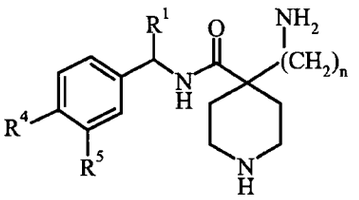
(II)



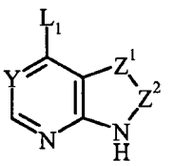
(III)

wherein P^1 represents a suitable protecting group;

(b) reaction of a carboxamide of Formula (IV) with a bicyclic heterocycle of Formula (V):



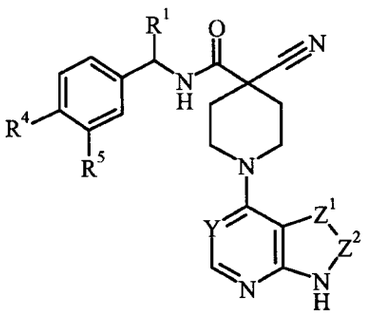
(IV)



(V)

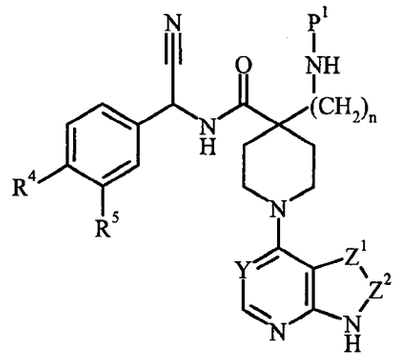
wherein L_1 represents a suitable leaving group;

(c) when n is 1, hydrogenation of a compound of Formula (VI): or



(VI)

(d) when R^1 represents aminomethyl, hydrogenation of a compound of Formula (VII):



(VII)

wherein P^1 represents a suitable protecting group;

and thereafter, if necessary:

(i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

(ii) removing any protecting groups; and/or

(iii) forming a pharmaceutically acceptable salt thereof.

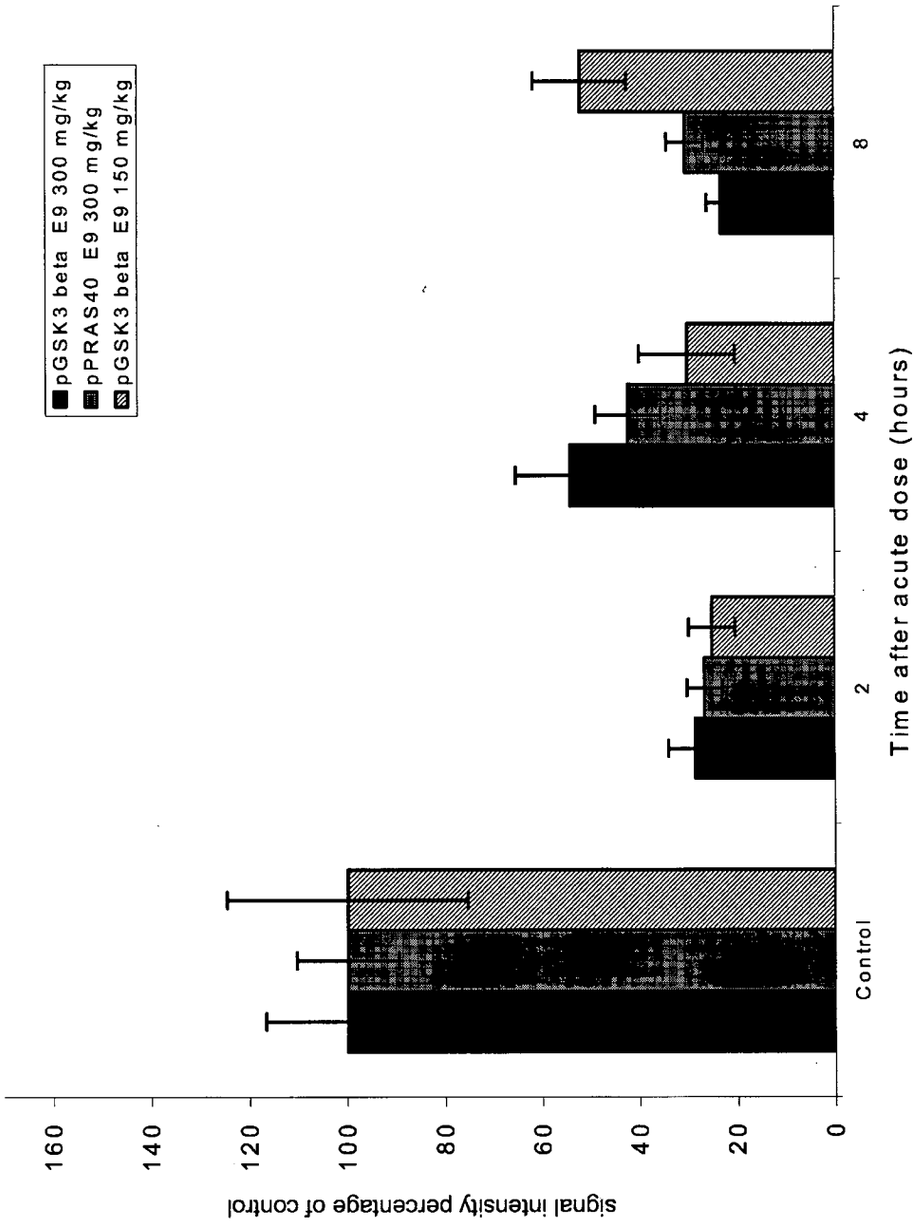

pGSK3 beta E9 300 mg/kg
pPRAS40 E9 300 mg/kg
pGSK3 beta E9 150 mg/kg
signal intensity percentage of control
0
20
40
60
80
100
120
140
160
Control
2
4
8
Time after acute dose (hours)

Figure 1

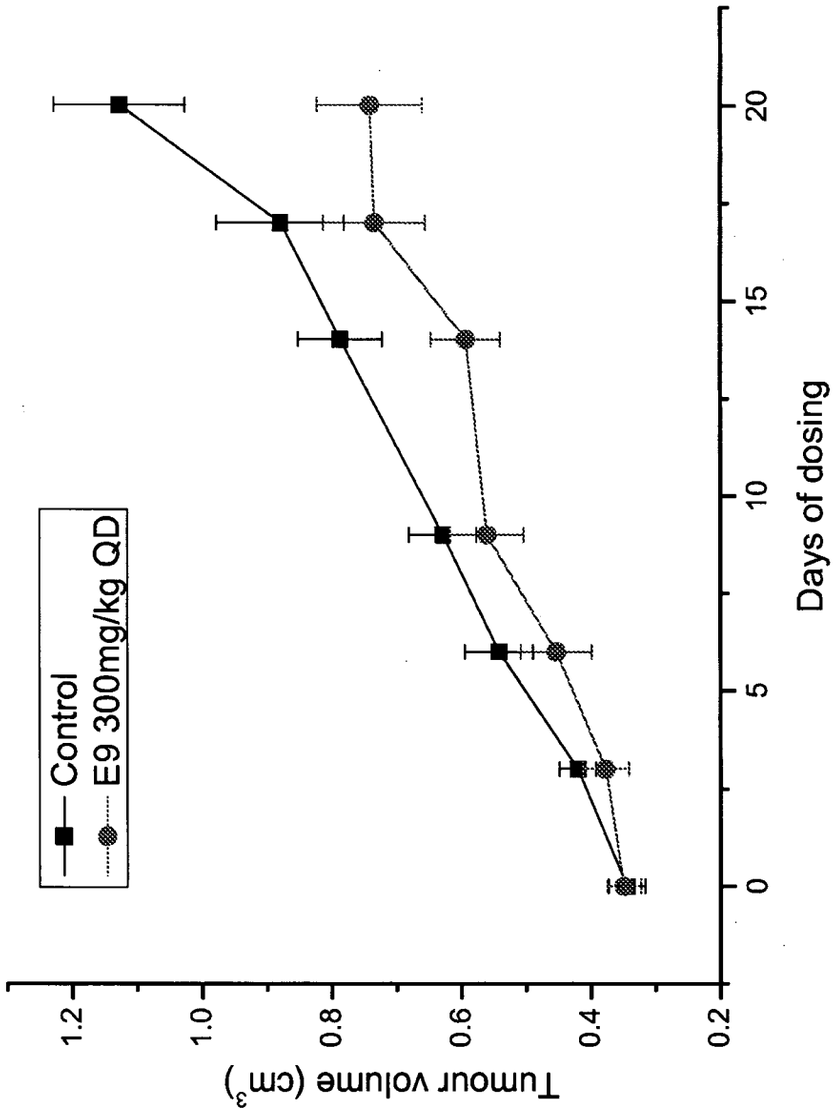

Tumour volume (cm³)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
5
10
15
20
Days of dosing
Control
E9 300mg/kg QD

Figure 2

DERIVADOS DE PIRROLO [2,3-D] PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNAS QUINASAS B

La presente invención se refiere a un grupo novedosos de heterociclos bicíclicos que pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de de una enfermedad o afección médica mediada por la proteína quinasa B (PKB, también conocida como AKT). Por lo tanto tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de un número de cánceres diferentes. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para la fabricación de dichos compuestos y a procedimientos de tratamiento de enfermedades mediadas por PKB usando dichos compuestos.

PKB es un componente de la ruta de la fosfatidil 3-quinasa (PI3K) que juega una parte importante en la proliferación y supervivencia celular, que incluye respuestas celulares a los factores de crecimiento. Tras la unión de un factor de crecimiento, por ejemplo factor de crecimiento epidérmico (EGF), a su tirosina quinasa del receptor de la superficie celular, por ejemplo receptor de EGF (EGFR), el receptor se dimeriza y experimenta autofosforilación. Este episodio de autofosforilación permite que la subunidad reguladora de 85 kDa de PI3K (p85) interactúe con el receptor o bien directamente o mediante una proteína adaptadora, por ejemplo proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (GRB2), y por lo tanto activan la subunidad catalítica de 110 kDa de PI3K (p110). Tras la activación, p110 cataliza la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfate (PIP2) para producir fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), una segunda molécula mensajera que recluta tanto la quinasa 1 dependiente de fosfatidilinositol (PDK1) como PKB a la membrana de plasma donde PDK1 fosforila y activa PKB.

Existen tres formas conocidas de PKB (PKBα/AKT1, PKBβ/AKT2 y PKBγ/AKT3), derivadas de tres genes distintos. La activación de PKBα está asociada a los episodios de señalización de células que median la proliferación y supervivencia celular, mientras que la activación de PKBβ está asociada a la invasión, motilidad y procedimientos metabólicos mediados por insulina. La PKB activada protege las células de la apoptosis mediante la inactivación de factores proapoptópicos, por ejemplo la BAD, procaspasa-9 y factores de transcripción de tipo forkhead (FKHR), y que activan factores de transcripción

que regulan hacia arriba genes antiapoptópicos, por ejemplo proteína de unión de elementos de respuesta de AMP cíclico (CREB). PKB también puede contribuir a la supervivencia celular por la inactivación de p53 mediante la fosforilación de MDM2. De manera similar, la PKB activada induce la proliferación celular mediante la activación de proteínas implicada en el desarrollo celular y metabolismo, por ejemplo mediante una ruta que conduce a la activación de la diana de mamífero de rapamicina (mTOR) y mediante la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3).

La estimulación mediada por PKB de la proliferación celular y protección de apoptosis por lo tanto favorece la generación de tumor y alteraciones genéticas de los componentes dentro de la ruta de PI3K se encuentran comúnmente en cáncer. Por ejemplo, la mutación o amplificación de los genes que codifican las isoformas p110 de PI3K s encuentran en cánceres de mama, cáncer de intestino, cáncer de ovario, cánceres de cabeza y cuello y cervical escamoso, cánceres gástrico y de pulmón, oligodendrogliomas angioplásticos, astrocitomas amaplásticos, glioblastoma multiforme y meduloblastomas. De manera similar, la amplificación de mutación y / o sobre expresión de los genes que codifican las isoformas PKB se encuentran en tumores de mama y de ovario. Además, el gen que codifica PTEN (una fosfatasa que tiene un papel inverso a PI3K, que cataliza la conversión de PIP_3 a PIP_2) está inactivado en muchos tipos de tumores, incluyendo de ovario, colorrectal, mama, glioma, melanoma, pulmón, leucemias y linfomas; esto da como resultado la activación de PKB/AKT.

En vista de la importancia de la ruta de señalización de PI3K en la proliferación y supervivencia de las células tumorales, cualquier compuesto que interrumpa esta ruta, incluyendo los inhibidores de PKB, pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer. Las revisiones detalladas de la ruta de señalización de PI3K y su implicación en la generación de tumor se proporcionan por Hennessy *et al.,* Nature Reviews / Drug Discovery (diciembre de 2005) Vol. 4, 988 - 1004. y Cully *et al.*, Nature reviews / Cancer (marzo de 2006) Vol. 6, 184 - 192.

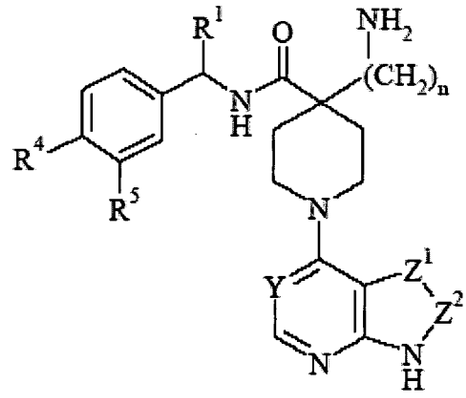
El canal de potasio dependiente de la tension codificado por el gen relacionado con ether-a-go-go humano (hERG) se cree que juega un papel clave en la repolarización del potencial de acción cardiaca ventricular. Los cambios en su actividad, provocados o bien mediante mutaciones heredadas

de la secuencia génica o modificación farmacológica, pueden conducir a la prolongación de la duración potencial de acción. Esto puede conducir a la prolongación del intervalo QT registrado en hombre o un electrocardiograma y a una arritmia cardiaca potencialmente fatal conocida como Torsades de Pointes (Vandenberg *et al.* (2001). Trends Pharmacol. Sci. 22, 240 - 246). Las directrices reguladoras recientes (CPMP/ICH/539/00) recomiendan que un ensayo *in vitro* que investiga los efectos de los compuestos de ensayo en el canal hERG podría ser un elemento de una estrategia preclínica que pretende predecir la probabilidad de que nuevas entidades químicas prolonguen el intervalo QT registrado en hombre sobre un electrocardiograma. Como tal, la actividad que bloquea hERG permanece como una importante consideración en el desarrollo de cualquier fármaco nuevo.

Se ha descrito un número de compuestos que dirigen la ruta de PI3K. Por ejemplo los documentos WO2006/046023 y WO2006/046024 (Astex Therapeutics Limited) describen compuestos de purina, purinona y deazapurinona que inhiben o modulan la actividad de la proteína quinasa B (PKB) y la proteína quinasa A (PKA). Sin embargo, todavía existe la necesidad de agenes mejorados adicionales que tienen superior potencia contra PKB y / o propiedades físicas ventajosas (por ejemplo, mayor solubilidad acuosa, mayor permeabilidad, y / o menor unión de proteína de plasma) y / o perfiles de toxicidad favorables (por ejemplo una disminución de la responsabilidad de bloqueo de hERG) y / o perfiles metabólicos favorables en comparación con otros inhibidores de PKB conocidos.

Se ha encontrado sorprendentemente que ciertos derivados de heterociclo bicíclicos son particularmente eficaces en la inhibición de la actividad de PKB y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de estados patológicos en los que está implicada la actividad de PKB, por ejemplo cáncer.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, por lo tanto se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

Y representa CH o N;

Z^1-Z^2 representa un grupo seleccionado entre $C(R^6)$=CH, N=CH y $C(R^6)$=N;

donde

R^6 representa hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

n es 0, 1 ó 2;

R^1 representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-4}, aminoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pSO_2NR^2R^3$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ o $-(CH_2)_p$-R^7; donde

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R^3 representa alquilo C_{1-3}; y

R^7 representa fenilo;

R^7 representa un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S; o

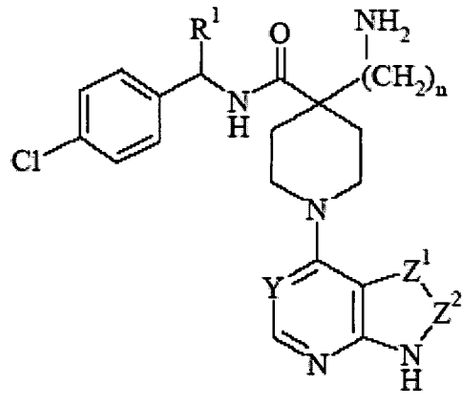
R^7 representa un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros heterocíclico que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

en los que R^7 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, alcoxi C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, y ciano;

R^4 representa hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo; y

R^5 representa hidrógeno, fluoro, cloro o bromo.

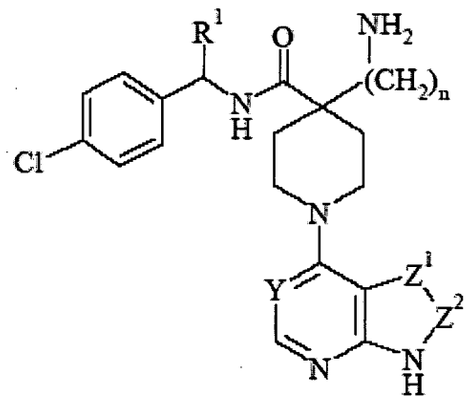
En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I),
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:
Y representa CH o N;
Z^1-Z^2 representa un grupo seleccionado entre CH=CH, N=CH y CH=N;
n es 0, 1 ó 2; y
R^1 representa alquilo C_{1-4}, amino alquilo C_{1-4}, hidroxi alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_qNR^2R^3$ o cicloalquilo C_{3-6}; donde
R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-3};
R^3 representa alquilo C_{1-3}; y
p y q repersentan independientemente 2 ó 3.

En una realización adicional de la invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

Y representa CH o N;

Z^1-Z^2 representa un grupo seleccionado entre CH=CH, N=CH y CH=N;

R^1 representa alquilo C_{1-4}, amino alquilo C_{1-4}, o cicloalquilo C_{3-6}; y

n es 0, 1 o 2.

El término "alquilo C_{1-4}" se pretende que signifique una cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena lineal o ramificada. Sin embargo las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tal como t-butilo son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "alquilo C_{1-4}" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

El término "C_{2-4}alquenilo" quiere decir una cadena de carbono insaturada de 2 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificada, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. No obstante, las referencias a grupos alquenilo individuales como "propenilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como "*tert*-butenilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "C_{2-4}alquenilo" incluye, pero no exclusivamente, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y *tert*-butenilo.

El término "C_{2-4}alquinilo" quiere decir una cadena de carbono insaturada de 2 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificada, que

contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. No obstante, las referencias a grupos alquinilo individuales como "propinilo" son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como "*tert*-butinilo" son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "C_{2-4}alquinilo" incluye, pero no exclusivamente, etinilo, propinilo, isopropinilo, butinilo y *tert*-butinilo.

El término "alcoxi C_{1-4}" se pretende que signifique una cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena lineal o ramificada, unida a oxígeno. Por ejemplo, "alcoxi C_{1-6}" incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo" quiere decir una cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificada, unida por un átomo de oxígeno a otra cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser lineal o ramificada. Por ejemplo, "C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo" incluye, pero no exclusivamente, metoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, propoxietilo y butoxipropilo.

El término "fluoro alquilo C_{1-4}" se pretende que signifique una cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud que puede ser de cadena lineal o ramificada en la que al menos uno de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. Por ejemplo, "fluoro alquilo C_{1-4}" incluye pero no se limita a, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, fluoroisopropilo, fluorobutilo, fluoroisobutilo, fluoro-*terc*-butilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo.

El término "amino alquilo C_{1-4}" se pretende que signifique una cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud de longitud, que puede ser de cadena lineal o ramificada, que comprende un grupo amino primario. Por ejemplo "amino alquilo C_{1-4}" incluye aminometilo, aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 1-aminoisopropilo y 4-aminobutilo.

El término "hidroxi alquilo C_{1-4}" se pretende que signifique una cadena de carbono saturada de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, que puede ser de cadena lineal o ramificada, que comprende un grupo hidroxilo. Por ejemplo "hidroxi alquilo C_{1-4}" incluye hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo y 4-hidroxibutilo.

El término "cicloalquilo C_{3-6}" se pretende que signifique un anillo saturado

de carbono monocíclico de 3 a 6 miembros. Por ejemplo "cicloalquilo C_{3-6}" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "anillo heteroarílico" se pretende que signifique un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, totalmente insaturado, anillo monocíclico aromático que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre unidos por medio de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo donde es posible un enlace a partir de un nitrógeno, por ejemplo no es posible ningún enlace al nitrógeno de un anillo de piridina, pero es posible un enlace a través del nitrógeno 1 de un anillo de pirazol. Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 ó 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, imidazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, piridina, pirazol, isoxazol, oxazol, 1,2,4 oxadiazol, isotiazol, tiazol, 1,2,4-triazol y tiofeno.

El término "anillo heterocíclico" se pretende que signifique un anillo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros totalmente saturado o parcialmente saturado que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre unidos por medio de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. Ejemplos de anillos heterocíclicos de 4, 5 ó 6 miembros incluyen azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolina, pirrolidina, tiazolidina, morfolina, piperidina, piperazina, dihidropiridina, dihidropirimidina y azepan.

En realizaciones adicionales de la invención, cada una de las definiciones siguientes de Y, Z^1-Z^2, R^1, R^4, R^5, R^6, n y p en paréntesis (1) a (26) de aquí en adelante se puede usar de manera individual o en combinación con una de las siguientes definiciones para limitar la definición más amplia de las Fórmulas (I), (IA) o (IB) según sea apropiado.

(1) Y representa N;

(2) Z^1-Z^2 representa CH=CH;

(3) Z^1-Z^2 representa C(C1)=CH;

(4) Z^1-Z^2 representa C(Br)=CH;

(5) R^1 representa alquilo C_{1-4};

(6) R^1 representa aminoalquilo C_{1-4};

(7) R^1 representa hidroxialquilo C_{1-4};

(8) R^1 representa cicloalquilo C_{3-6};

(9) R^1 representa alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-4}, aminoalquilo C_{1-4},

hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ o $-(CH_2)_p-R^7$;

(10) R^1 representa $-(CH_2)_p-R^7$ en el que R^7 se selecciona de fenilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo y tiazolilo y R^7 está opcionalmente sustituido con un grupo metilo individual;

(11) R^1 representa hidroxietilo;

(12) n es 0;

(13) n es 1;

(14) n es 1 ó 2;

(15) n es 0 ó 1;

(16) p es 1, 2 ó 3;

(17) R^4 representa cloro, bromo o ciano;

(18) R^4 representa cloro, bromo;

(19) R^4 representa cloro;

(20) R^4 representa bromo;

(21) R^5 representa hidrógeno;

(22) R^5 representa cloro;

(23) R^6 representa hidrógeno;

(24) R^6 representa metilo;

(25) R^6 representa difluorometilo;

(26) R^6 representa trifluorometilo;

De acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

4-amino-N-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

(R)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-((4-clorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(2-amino-1-(4-clorofenil)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-(aminometil)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(R)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
N-(3-acetamido-1-(4-clorofenil)propil)-4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(R)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-(aminometil)-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(3-amino-1-(4-clorofenil)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(R)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(R)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(R)-4-(aminometil)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-cianofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(9H-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-(aminometil)-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-bromofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(diethilamino)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
(S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(5-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(4-clorofenil)(fenil)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[2-amino-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-1-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-1-(3-bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-1-(5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-1-(5-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil}piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1R)-1-(4-bromofenil)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-feniletil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(4-clorofenil)(ciano)metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-feniletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-4-pirrolidin-1-ilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-4-morfolin-4-ilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-4-piperidin-1-ilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-clorofenil)-4-piperidin-1-ilbutil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-*N*-[(1*R*)-1-(4-clorofenil)-4-piperidin-1-ilbutil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

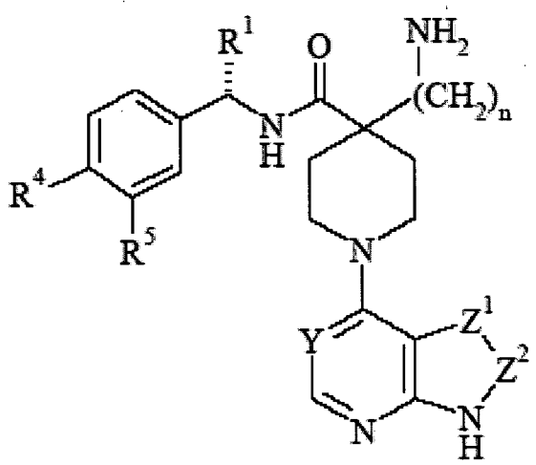
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-morfolin-4-ilpropil]-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-piperidin-1-ilpropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-piperazin-1-ilpropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
N-(2-acetamido-1-(4-clorofenil)etil)-4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-2-il)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-metoxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;

4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-ureidopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida;
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-cianoetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida; o
4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida.

Se ha de entender que, en la medida que los compuestos de Fórmula (I) definidos anteriormente existen en formas ópticamente activas o racémicas en virtud del átomo de carbono asimétrico, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que posee la propiedad de inhibir la actividad de PKB. La síntesis de las formas ópticamente activas se pueden llevar a cabo mediante técnicas convencionales de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante la síntesis a partir de materiales ópticamente activos o mediante la resolución de una forma racémica. Los compuestos racémicos e intermedios racémicos de los mismos se diseñan en el presente documento como estructuras planas mientras que los compuestos estereoespecíficos e intermedios estereoespecíficos de los mismos se diseñan con la estereoquímica apropiada indicada.

La invención también se refiere a cualesquiera y todas las formas tautómeras de los compuestos de Fórmula (I) que son inhibidores de la actividad de Actividad de PKB.

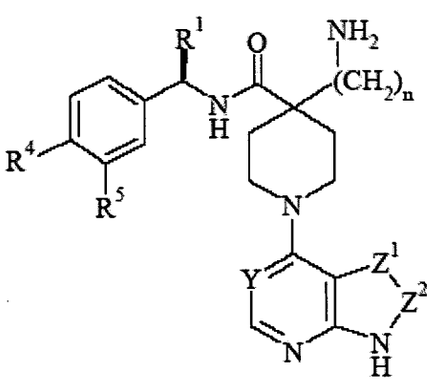
En una realización de la invención, el compuesto de Fórmula (I) tiene la configuración mostrada en la Fórmula (IA):



(IA)

en la que Y, Z^1, Z^2, R^1, R^4, R^5 y n son como se han definido en el presente documento anteriormente.

En otra realización de la invención, el compuesto de Fórmula (I) tiene la configuración mostrada en la Fórmula (IB):

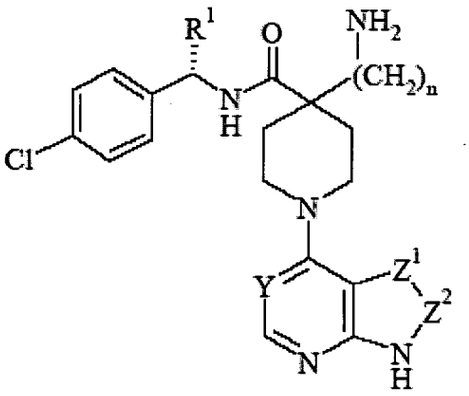


(IB)

en la que Y, Z^1, Z^2, R^1, R^4, R^5 y n con como se han definido en el presente documento anteriormente.

La referencia en el presente documento a un compuesto de Fórmula (I) se debe entender que se refiere a igualmente a un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB).

En una realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IA)

en la que:

Y representa CH o N;

Z^1-Z^2 representa un grupo seleccionado entre CH=CH, N=CH y CH=N;

n es 0, 1 ó 2; y

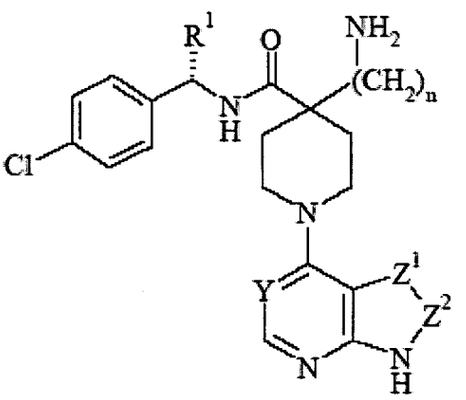
R^1 representa alquilo C_{1-4}, amino alquilo C_{1-4}, hidroxi alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_qNR^2R^3$ o cicloalquilo C_{3-6}; donde

R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R^3 representa alquilo C_{1-3}; y

p y q independientemente reprersentan 2 ó 3.

En una realización adicional de la invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IA)

en la que:

Y representa CH o N;

Z^1-Z^2 representa un grupo seleccionado entre CH=CH, N=CH y CH=N;

R^1 representa alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4}, amino alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6}; y

n es 0, 1 ó 2.

En una realización de la invención, se estipula un compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB) como los definidos precedentemente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB) es diferente de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico.

Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se ha de entender que la presente invención abarca todas las formas solvatadas que son inhibidores de la actividad de PKB.

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden administrar en la forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I).

Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I). Se conocen en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309 - 396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard p. 113 - 191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1 - 38 (1992);

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

y

N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en el presente documento anteriormente en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo en forma un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo en forma de un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales que usan excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De este modo, las composiciones propuestas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y / o conservantes.

El compuesto de Fórmula (I) normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosificación unitaria dentro del intervalo de 5 - 5000 mg/m^2 de área de cuerpo del animal, es decir, aproximadamente 0,1 - 100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1 - 250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1 - 50 mg/kg, por ejemplo, 4 - 7 mg/kg dos veces al día. Sin embargo la dosis diaria necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. De acuerdo con lo anterior el facultativo que trata cualquier paciente particular puede determinar la dosificación óptima.

Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para la administración oral puede comprender 1 - 200 mg/ml de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (tal como (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida) en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,5%.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que existan indicaciones específicas al contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben considerer de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se pretende que tenga su significado normal acostumbrado de trato con una enfermedad con el fin de aliviarla completamente o parcialmente, alguno o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología subyacente.

Como se usa en el presente documento, el término "profilaxis" se pretende que tenga su significado normal acostumbrado e incluye profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y profilaxis secundaria mediante lo cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está temporalmente o permanentemente protegido contra la exacerbación o empeoramiento de la la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados a la enfermedad.

Como un resultado de su actividad inhibidora de PKB, los compuestos de Fórmula (I) de la persente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solas o en parte por la actividad de PKB, por ejemplo cáncer. Los tipos de cánceres que pueden ser susceptibles al tratamiento usando los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma No-Hodgkins, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásicas, linfoma mieloide agudo (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. Cáncer de mama, y más específicamente cáncer de mama luminal, puede ser particularmente susceptible al tratamiento

usando los compuestos de la presente invención.

Se contempla que para los procedimientos de tratamiento de cáncer mencionado en el presente documento, el compuesto de Fórmula (I) se administrará a un mamífero, más particularmente a un ser humano. De manera similar, para los usos de un compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento de cáncer mencionado en el presente documento, se contempla que el compuesto de Fórmula (I) se administrará a un mamífero, más particularmente a un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada a través de PKB. En una realización de la invención, dicha mediada a través de PKB es cáncer. En una realización adicional de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma No-Hodgkins, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliarr, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásicas, leucemia mieloide aguda (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, Linfoma No-Hodgkins, cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de pulmón. En una realización particular, dicho cáncer es cáncer de mama, más particularmente cáncer de mama luminal.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada a través de PKB. En una realización de la invención, dicha enfermedad mediada a través de PKB es cáncer. En una realización adicional

de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, Linfoma No-Hodgkins, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásicas, linfoma mieloide agudo (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, linfoma no-Hodgkins, cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de pulmón. En una realización particular, dicho cáncer es cáncer de mama, más particularmente cáncer luminal de mama.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma No-Hodgkins, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásico, linfoma mieloide agudo (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, linfoma no-Hodgkins, cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de pulmón. En una realización particular, dicho cáncer es cáncer de mama, más particularmente cáncer luminal de mama.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de uso de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de cáncer. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma no-Hodgkins, cáncer

de estómago, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásicas, linfoma mieloide agudo (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, linfoma no-Hodgkins, cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de pulmón. En una realización particular, dicho cáncer es cáncer de mama, más particularmente cáncer luminar de mama.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de un ser humano que padece una enfermedad en la que la inhibición de PKB es beneficiosa, que comprende las etapas de administrar a una persona en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se ha definido en el presente documento anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización de la invención, la enfermedad en la que es beneficiosa la inhibición de PKB es cáncer. En una realización adicional de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático, glioma, glioblastoma, melanoma, cáncer de próstata, leucemia, linfoma, linfoma no-Hodgkins, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, tumor estromal gastrointestinal (GIST), glioma, cáncer de tiroides, cáncer de conducto biliar, cáncer de endometrio, cáncer renal, linfoma de células grandes anaplásico, linfoma mieloide agudo (AML), mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. En una realización de la invención, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de mama, linfoma no-Hodgkins, cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de pulmón. En una realización particular, dicho cáncer es cáncer de mama, más particularmente cáncer luminal de mama.

El tratamiento de cáncer definido en el presente documento anteriormente se puede aplicar como una única terapia o puede implicar además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como

se usa en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la poloquinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilllotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecin);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo as anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α-reductasa tal como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658 - 6661), e inhibidoers de la metaloproteinasa como marimastat, inhibidores de la función de receptor de activador de plasminógeno de uroquinasa o anticuerpos de Heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del factor de receptores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin®], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbitux, C225] y cualesquiera anticuerpos del factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento descritos por Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo

inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia de EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolijnopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolijnopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de erbB2 tirosina quinasa tal como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib, inhibidores de serine/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular mediante MEK y / o AKT quinasas, inhibidores de la familia dl factor de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit inhibidores, inhibidores de la abl quinasa, inhibidores de quinasa del receptor IGF (factor de crecimiento de tipo insulina); inhibidores de la aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 25 y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores CDK2 y / o CDK4;

(v) agentes antigiogénicos tales como los que inhiben los efectos del farctor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo del del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular endotelial bevacizumab (Avastin®) e inhibidores de la tirosina quinasa del receptor VEGF tal como 4- (4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5- iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y los compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina αvβ3 y angiostatina)];

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatin A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias de sentido contrario, por ejemplo los que se dirigen a las terapias enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras de sentido

contrario;

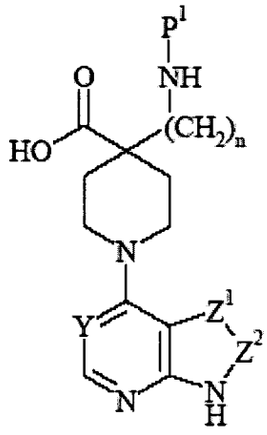
(viii) planteamientos de terapia génica, que incluyen por ejemplo planteamientos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, GDEPT (terapia de profármacos de enzima dirigida por genes) planteamientos tales como los que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y planteamientos para aumentar la tolerancia de pacientes a quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia a fármacos múltiples; y

(ix) planteamientos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo planteamientos ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tal como transfección con citoquinas tal como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de de la colonia de granulocitos - macrófagos, planteamientos para disminuir la anergia de células T, planteamientos que usa células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, planteamientos que usan líneas de células tumorales transfectadas con citoquina, y planteamientos que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

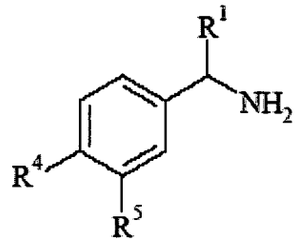
Un compuesto de la invención, o una sal del mismo, se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido que se puede aplicar a la preparación de tales compuestos o compuestos relacionados estructuralmente. Los grupos funcionales se pueden proteger y desproteger usando procedimientos convencionales. Por ejemplo de grupos de protección tales como grupos de protección amino y ácido carboxílico (así como medios de formación y desprotección eventual), véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda edición, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Se proporcionan ciertos procedimientos para la síntesis de los compuestos Fórmula (I) así como una característica adicional de la invención. De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende un procedimiento (a), (b), (c) o (d) (en el que las variables son como se han definido en el presente documento anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) salvo que se defina otra cosa):

(a) reacción de un ácido de Fórmula (II) con una amina de Fórmula (III):



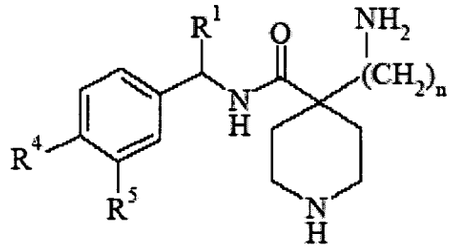
(II)



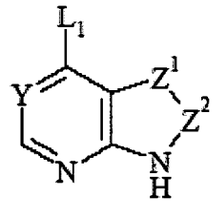
(III)

en las que P^1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo *terc*-butoxicarbonil;

(b) reacción de una carboxamida de Fórmula (IV) con un heterociclo bicíclico de Fórmula (V):



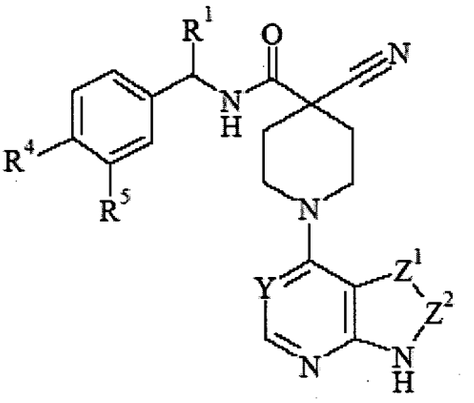
(IV)



(V)

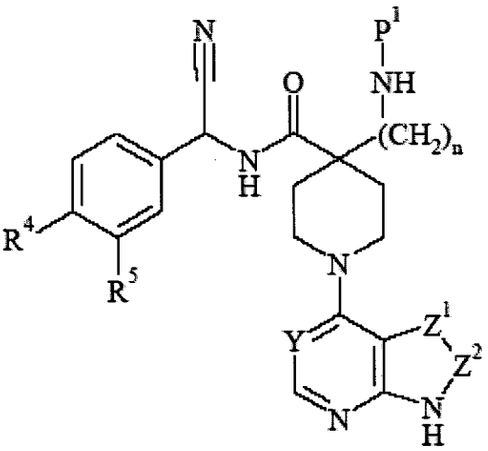
en la que L^1 representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro;

(c) cuando n es 1, la hidrogenación de un compuesto de Fórmula (VI): o



(VI)

(d) cuando R^1 representa aminometilo, la hidrogenación de un compuesto de Fórmula (VII):



(VII)

en la que P^1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo;

y de aquí en adelante, si es necesario:

(i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

(ii) eliminar cualesquiera grupos protectores ; y / o

(iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos de conversiones de un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I), son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen interconversiones del grupo funcional tales como hidrólisis,

hidrogenación, hidrogenolisis, oxidación o reducción, y / o funcionalización adicional mediante reacciones convencionales tales como reacciones de acoplamiento catalizadas por amida o metal, o de desplazamiento nucleofílico.

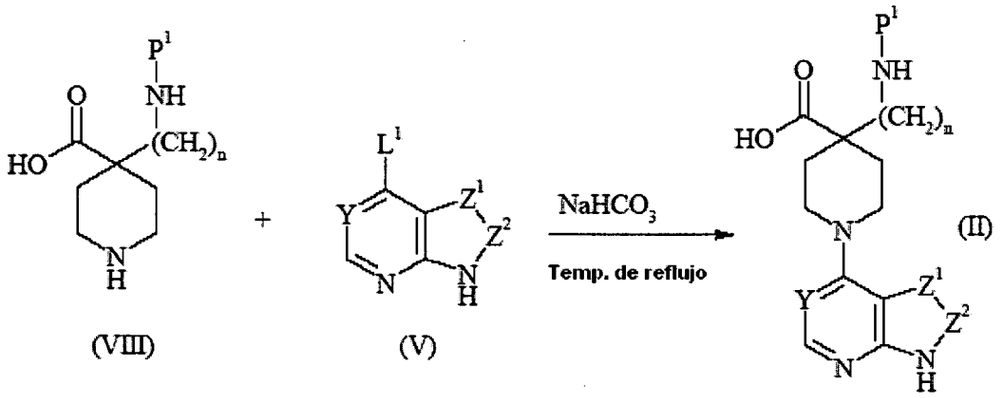
Las condiciones de reacción específicas para los procedimientos (a), (b), (c) y (d) anteriores con como sigue:

Procedimiento (a) - ácidos de Fórmula (II) y aminas de Fórmula (III) se pueden hacer reaccionar conjuntamente en la presencia dede un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y una base adecuada, por ejemplo N,N'-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilacetamida (DMA), y a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a 70°C, más adecuadamente aproximadamente 60°C;

Procedimiento (b) - carboxamidas de Fórmula (IV) y heterociclos de Fórmula (V) se pueden reaccionar conjuntamente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo butan-1-ol, y a una temperatura adecuada, por ejemplo 50 a 70°C, de manera más adecuada a aproximadamente 60°C;

Procedimientos (c) y (d) - compuestos de Fórmula (VI) o (VII) disueltos en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, se puede hidrogenar en una atmósfera de hidrógeno en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, níquel Raney® , y una base adecuada, por ejemplo hidróxido de amonio.

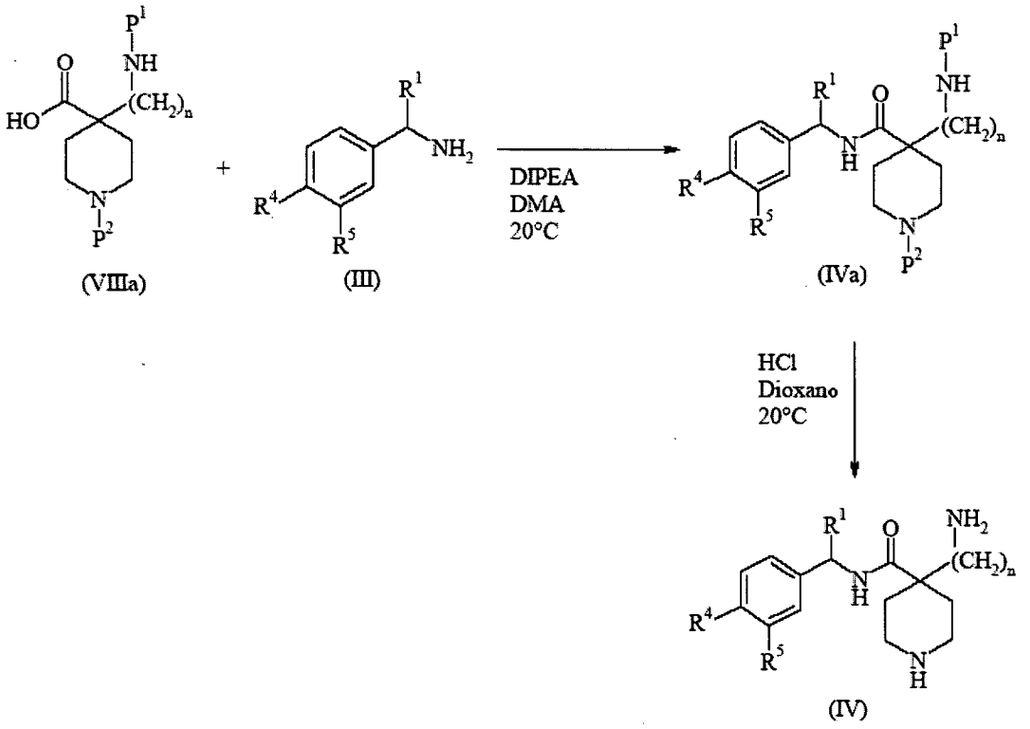
Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1:



Esquema 1

en el que P^1 un grupo protector adecuado, por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo, L^1 es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, y todas las otras variables son como se han definido en el presente documento anteriormente.

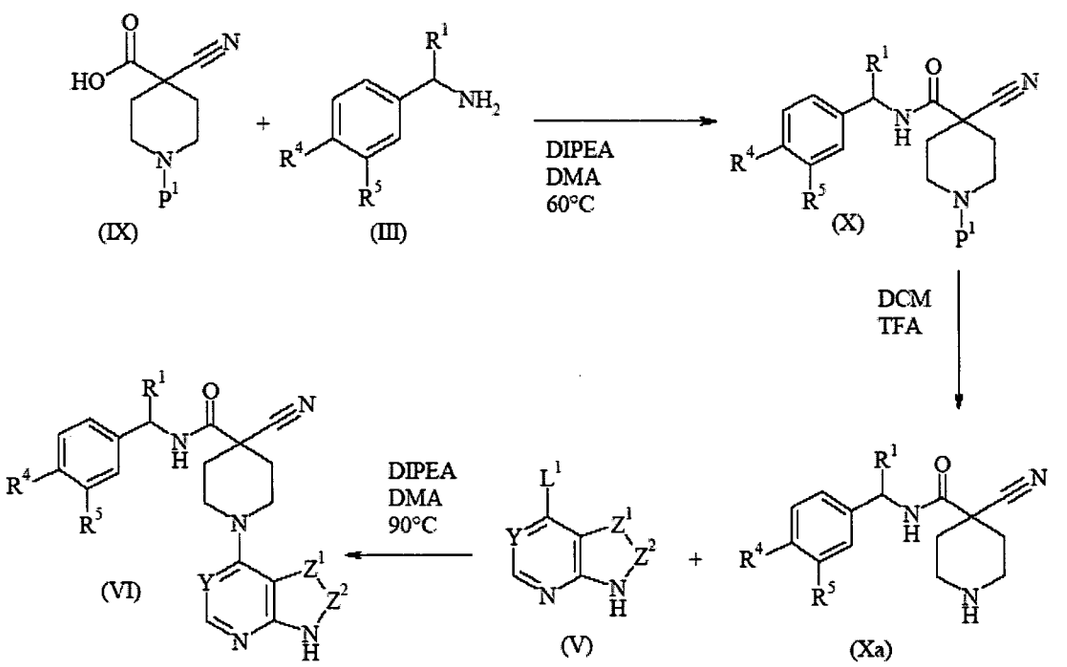
Los compuestos de Fórmula (IV) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2:



Esquema 2

en el que P^1 y P^2 son grupos protectores adecuados, por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo, y todas las otras variables son como se han definido en el presente documento anteriormente.

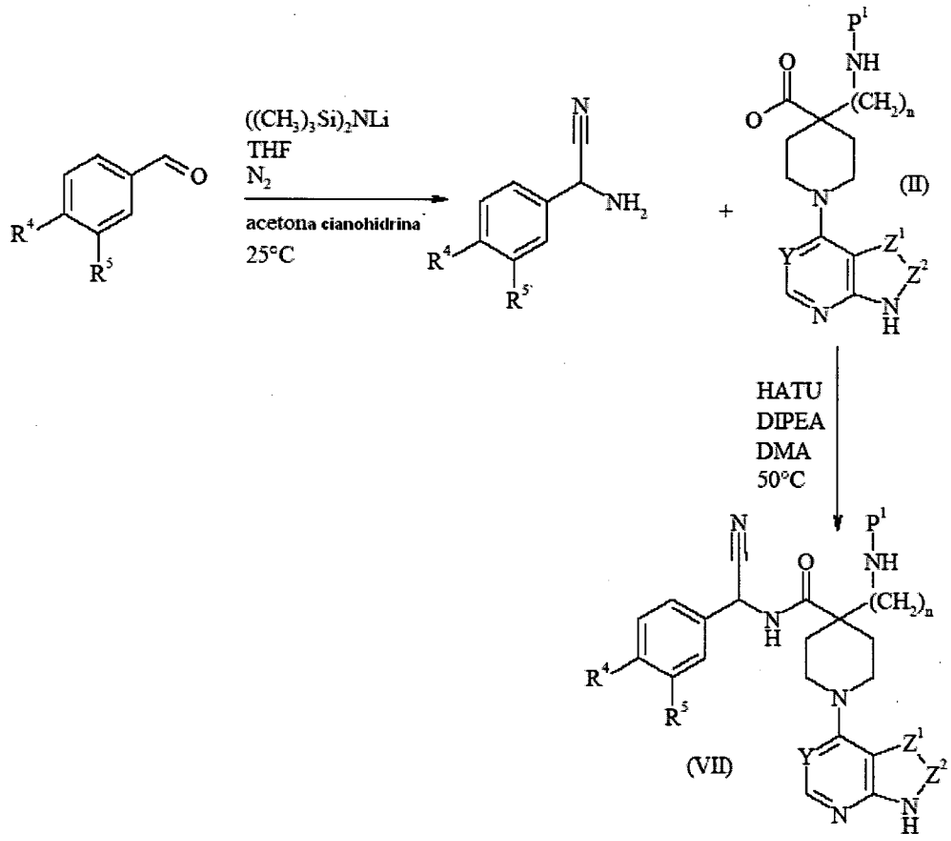
Los compuestos de Fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 3:



Esquema 3

En el que P^1 es un grupo protector adecuado, por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo, y todas las otras variables son como se han definido en el presente documento anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 4:



Esquema 4

en el que P1 representa un grupo protector adecuado, por ejemplo *terc*-butoxicarbonilo, y todas las otras variables son como se han definido en el presente documento anteriormente.

Los compuestos de Fórmulas (III), (V), (VIII) y (IX) están comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía, se preparan mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica, o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

Los siguientes ejemplos son para propósitos de ilustración y no se pretende que limiten el alcance de esta solicitud. Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención. Todos los materiales de partida son compuestos comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

En general, con respecto a los siguientes ejemplos:

(i) las temperaturas se proporcionan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura de laboratorio o ambiente, esto es, a una temperatura en el intervalo de 18 a 25°C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un rotavapor a presión reducida (600 a 4000 Pascales; 4,5 a 30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía significa cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones se siguió mediante TLC y / o CL-EM analítica, y los tiempos de reacción cuando se proporcionan son para ilustración solamente.

(v) los productos finales tienen datos de espectros de resonancia magnética nuclear de protón (NMR) satisfactorios y / o de espectros de masas;

(vi) los rendimientos se proporcionan para ilustración solamente y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante desarrollo del procedimiento diligente; las preparaciones se repitieron si se requería más material;

(vii) cuando se proporciona, los datos de RMN están en la forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, se proporcionan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno, determinado a 500 MHz que usan dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO-d_6) como disolvente salvo que se indique de otra manera; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan unidades SI y símbolos;

(ix) Los datos de espectro de masas (EM) y CL-EM se generaron sobre un sistema CL-EM donde el componente de HPLC que comprende en general o bien un equipo Agilent 1100, Waters Alliance HT (2790 20 & 2795) o una bomba HP1100 y Disposición de Diodos con un automuestreador CTC y se desarrolló sobre una columna Phenomenex Gemini C18 5 µm, 50 x 2 mm (o similar) eluyendo o bien con o bien eluyente ácido (por ejemplo, usando un

gradiente entre 0 - 95% agua / acetonitrilo con 5% de una mezcla de ácido fórmico al 1% en 50:50 agua:acetonitrilo (v/v)), o eluyente básico (por ejemplo, usando un gradiente entre 0 - 95% agua / acetonitrilo con 5% de una mezcla de 0,1% de 880 amoníaco en acetonitrilo); y el componente EM comprendía en general un barrido de espectrómetro de masas Waters ZQ sobre un intervalo de masas apropiado. Los cromatogramas para la Intensidad de Máximo de Base positiva y negativa de electropulverización (ESI), y cromatograma de Absorción Total de UV desde 220 - 300 nm, se generan y se proporcionan los valores para m/z; en general, solamente los iones que indican la masa precursora se reseñan y salvo que se indique otra cosa el valor citado es el $(M+H)^+$ para la forma de ion positivo y (M-H)- para la forma de ion negativo;

(x) salvo que se establezca de otra manera los compuestos que contienen un carbono sustituido de manera simétrica y / o átomo de azufre no se han resuelto;

(xi) cualesquiera de las reacciones de microondas se llevaron a cabo o bien en Biotage Optimizer EXP, o un un microondas CEM Explorer;

(xii) la cromatografís líquida de alta resolución (HPLC) preparativa se realizó sobre un instrumento Gilson usando la siguientes condiciones:

Columna: sílice de fase inversa C18, por ejemplo, Waters 'Xbridge', 5 µm de sílice, 19 x 100 mm, o 30 x 100 mm, usando mezclas de de disolventes polares decrecientes como eluyente (relación decreciente de Disolvente A a Disolvente B)

Disolvente A: agua con 1de hidróxido de amonio

Disolvente B: Acetonitrilo

Caudal: 28 ml / min o 61 ml / min

Gradiente: confeccionada adaptar cada componente – en general 7 - 10 min de longitud

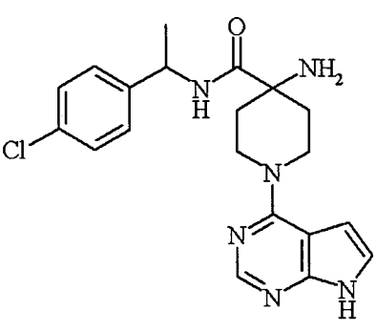
Longitud de onda: 254 nm

Abreviaturas

BOC	Tert-butoxicarbonil
CAS™	Chemical Abstracts Service
DCM	Diclorometano
DIPEA	*N,N'*-diisopropiletilamina

DEA	Dietilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
HATU	hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*- tetrametiluronio
CLEM	cromatografía líquida espectroscopía de masas
LDA	diisopropilamida de litio
CLMP	cromatografía líquida a media presión
NMP	*N*-metilpirrolidinona
OBD	densidad de lecho óptima
PTFE	Politetrafluoroetileno
SCX	intercambio catiónico fuerte
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TBME	*t*-butil metil éter
TEA	Trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



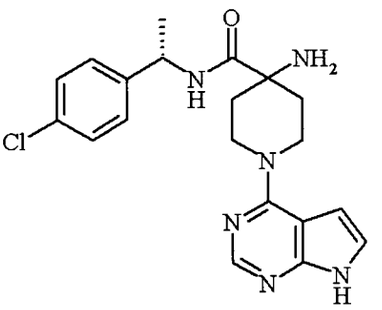
Se agitaron juntos ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (362 mg), 1-(4-clorofenil)etanamina (172 mg), *N*-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (231 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (163 mg) en DMF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre

$MgSO_4$ y se evaporó al vacío. El sólido de color blanco resultante se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas y después se diluyó con éter dietílico (50 ml). El producto en bruto se aisló por filtración en forma de la sal HCl que se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Este material se purificó por CLEM preparativa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 42%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) 1,33-1,49 (m, 5H), 1,84-2,04 (m, 2H), 2,12-2,22 (s a, 2H), 3,54 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,81-4,92 (m, 1H), 6,55-6,59 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 11,62 (s, 1H).

EM m/e MH+ 399.

Ejemplo 2: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

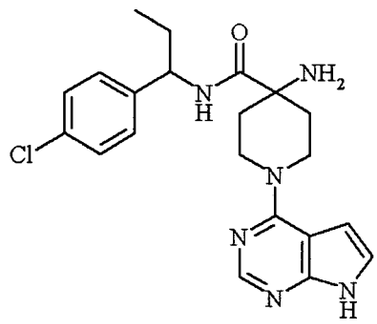


Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,418 g) se añadió en una porción a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,361 g), (*S*)-1-(4-clorofenil)etanamina (0,140 ml) y DIPEA (0,524 ml) en DMA (10 ml) a 25ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60ºC durante 4 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Después, este material en bruto se trató con una

solución al 20% de TFA en DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Este material se purificó por CLEM preparativa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,281 g, 70,4%). RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (3H, d), 1,42 - 1,45 (2H, m), 1,88 - 2,01 (2H, m), 2,27 (2H, s), 3,49 - 3,59 (2H, m), 4,34 - 4,44 (2H, m), 4,83 - 4,90 (1H, m), 6,57 - 6,58 (1H, m), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,30 (1H, d), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 399.

Ejemplo 3: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



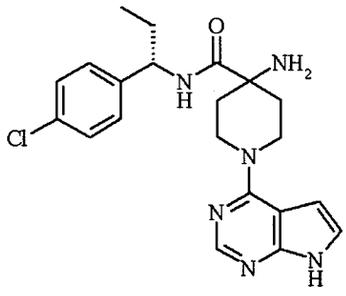
Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,209 g) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,181 g), 1-(4-clorofenil)propan-1-amina (0,085 g) y DIPEA (0,262 ml) en DMA (10 ml) a 25ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60ºC durante 4 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Después, este material en bruto se trató con una solución al 20% de TFA en DCM (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7

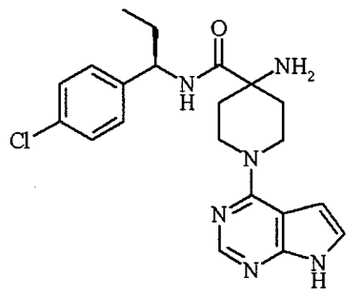
N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Este material se purificó por CLEM preparativa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,138 g, 66,8%).

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (3H, t), 1,42 - 1,55 (2H, m), 1,72 - 1,79 (2H, m), 1,91 - 2,05 (2H, m), 2,21 (2H, s), 3,54 – 3,62 (2H, m), 4,38 – 4,45 (2H, m), 4,65 – 4,70 (1H, m), 6,61 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,32 - 7,37 (4H, m), 8,31 (1H, d), 8,12 (1H, s).

EM m/e MH^+ 413.

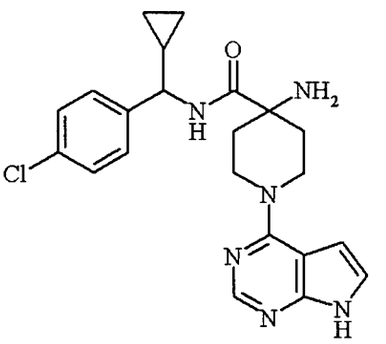
Ejemplos 3A y 3B: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida y (*R*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida





Se purificó 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida racémica **(Ejemplo 3)** por HPLC preparativa quiral. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo el Isómero 1 (primero en eluir, 41 mg) en forma de un sólido de color blanco, y el Isómero 2 (segundo en eluir, 41 mg) en forma de un sólido de color blanco. Los datos analíticos fueron idénticos a los de la muestra original. El análisis por HPLC analítica quiral (usando una columna 20 μm Chiralpak AS (250 mm x 4,6 mm), con una mezcla eluyente 90/10/0,1 de *iso*-hexano/(50/50 de EtOH/MeOH)/TEA, 1 ml/min a 25ºC, inyectando 10 μl de una solución de 1 mg/ml en EtOH) mostró que cada enantiómero era distinto del otro y enantioméricamente puro (e.e. = 100%).

Ejemplo 4: 4-Amino-*N*-((4-clorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



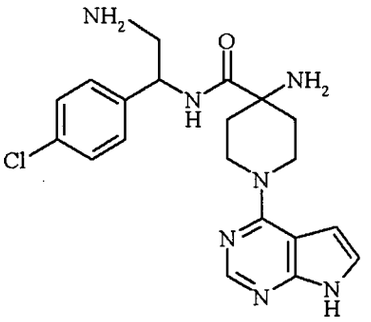
Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,228 g) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,181 g), (4-clorofenil)(ciclopropil)metanamina **(Intermedio 3)** (0,091 g) y DIPEA (0,261 ml) en DMA (5 ml) a 25ºC. La solución resultante se agitó a 50ºC durante 1 hora. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Este material en bruto se suspendió en diclorometano (25 ml) se añadió y TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo el material en bruto en forma de un sólido de color blanco. Este material se trituró en metanol frío para dar el producto puro, 4-amino-*N*-((4-clorofenil)(ciclopropil)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,167 g, 79%).

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,27 - 0,37 (2H, m), 0,48 - 0,52 (2H, m), 1,18 - 1,24 (1H, m), 1,40 - 1,48 (2H, m), 1,88 - 2,02 (2H, m), 2,20 (2H, s), 3,50 - 3,59 (2H, m), 4,15 (1H, t), 4,36 - 4,42 (2H, m), 6,57 - 6,58 (1H, m), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,35 - 7,40 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,47 (1H, d), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 425.

Ejemplo 5: 4-Amino-*N*-(2-amino-1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

237

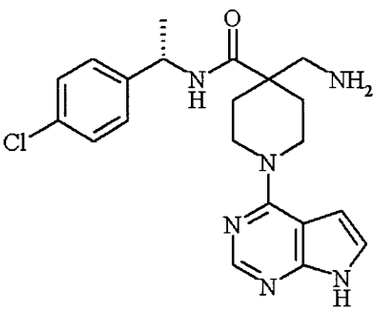


Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a 4-(2-amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 6)** (0,514 g) en DCM (100 ml) a 25ºC. La solución resultante se agitó a 25ºC durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 μ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad. Después, este material se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de amoniaco metanólico del 0 al 10% (7 N) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(2-amino-1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida en forma de una goma incolora (0,047 g, 11,4%). RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 - 1,51 (2H, m), 1,86 - 1,94 (2H, m), 1,97 - 2,05 (2H, m), 2,77 - 2,86 (2H, m), 3,18 (2H, s), 3,51 - 3,59 (2H, m), 4,35 - 4,44 (2H, m), 4,70 (1H, t), 6,58 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,30 - 7,32 (2H, m), 7,35 - 7,37 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,41 (1H, s), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 414.

Ejemplo 6: (*S*)-4-(Aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

238

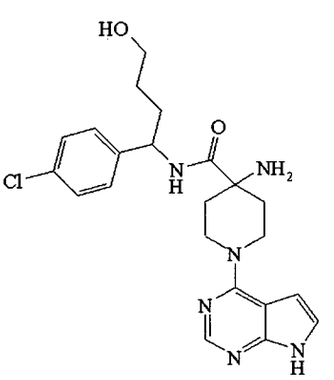


Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 25,96 mmol) a (4-(1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio 13)** (0,257 g, 0,5 mmol) en DCM (20 ml) a 25ºC. La solución resultante se agitó a 25ºC durante 1 hora. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de amoniaco 7 N del 0 al 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-(aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,095 g, 46,0%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (3H, d), 1,43 - 1,50 (4H, m), 2,05 - 2,14 (2H, m), 2,69 (2H, s), 3,37 - 3,47 (2H, m), 4,20 - 4,25 (2H, m), 4,96 - 5,04 (1H, t), 6,55 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,37 (4H, s), 8,11 (1H, s), 8,49 (1H, d), 11,61 (1H, s).

EM m/e MH^+ 413.

Ejemplo 7: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

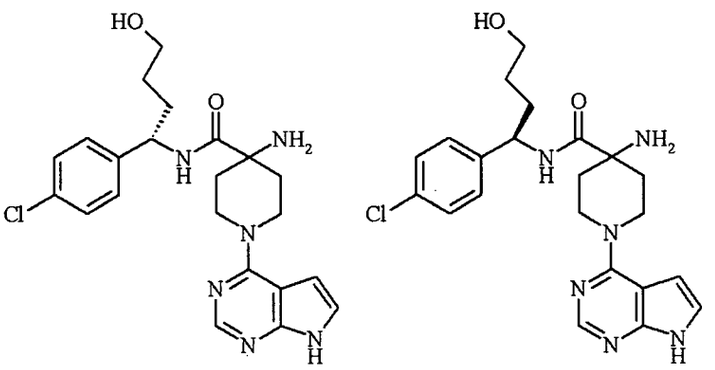


Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 25,96 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 17)** (140 mg, 0,26 mmol) a 20°C y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La solución después se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX de 10 g eluyendo con metanol seguido de NH_3 2 N/MeOH. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron por evaporación y se purificaron por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (58,0 mg, 50,8%) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,28 - 1,51 (4H, m), 1,69 - 1,80 (2H, m), 1,90 - 2,03 (2H, m), 3,37 - 3,41 (2H, m), 3,50 - 3,58 (2H, m), 4,37 - 4,43 (3H, m), 4,71 - 4,76 (1H, m), 6,59 (1H, m), 7,16 (1H, m), 7,36 (4H, m), 8,13 (1H, s), 8,33 (1H, d), 11,64 (1H, s).

EM m/e MH^+ 443.

Ejemplos 7A y 7B: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida y (*R*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

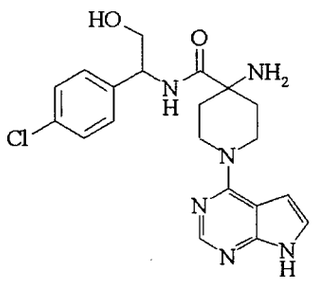


Se añadió DIPEA (2,85 ml, 16,0 mmol) a 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)piperidina-4-carboxamida **(Intermedio 72)** (1,04 g, 3,19 mmol) y 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,490 g, 3,19 mmol) en etanol (15,96 ml) a 25°C. La solución resultante se agitó a 65°C durante una noche. El producto en

bruto se analizó por CLEM y se evaporó a sequedad. Después, el sólido en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX-2. El producto se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N al 20% en metanol/DCM. Después, la mezcla en bruto se purificó de nuevo por cromatografía sobre sílice ultrarrápida (eluyente amoniaco 7 N al 0-10%/MeOH en DCM) y las fracciones puras se evaporó a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (63,9%) (racemato) en forma de un sólido fino de color blanco. El racemato se resolvió quiralmente por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), produciendo los enantiómeros puros con rendimientos de 272 mg (19%) y 245 mg (17%) respectivamente. Los espectros de RMN para los dos enantiómeros fueron idénticos. RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO) δ 1,38-1,42 (2H, m), 1,46-1,49 (2H, d), 1,74 (2H, s), 1,92-2,03 (2H, m), 2,19 (2H, s), 3,55-3,58 (2H, d), 4,38 (1H, s), 4,41 (2H, s), 4,75-4,76 (1H, d), 6,59 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,36 (4H, s), 8,15 (1H, s), 8,32-8,34 (1H, d), 11,65 (1H, s, intercambio);

EM m/e MH^+ 443; t_R de HPLC = 1,66 min.

Ejemplo 8: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

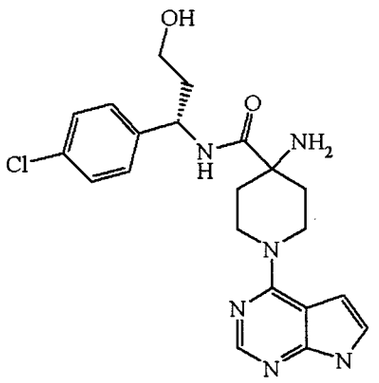


Se trató 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 18)** (137 mg, 0,27 mmol) con ácido trifluoroacético (2 ml). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El residuo se cargó sobre la columna en metanol y se lavó con metanol. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (111 mg, cuant.) en forma de un sólido cristalino

incoloro.

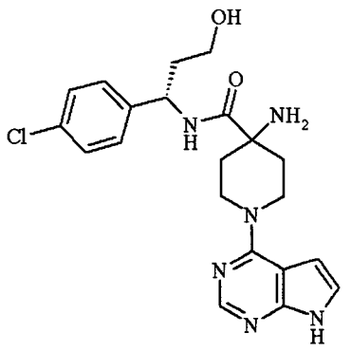
RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 - 1,49 (2H, m), 1,85 - 2,09 (2H, m), 3,48 - 3,69 (4H, m), 4,35 - 4,48 (2H, m), 4,72 - 4,81 (1H, m), 4,90 - 4,96 (1H, m), 6,58 (1H, a, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,30 - 7,40 (4H, m), 8,13 (1H, s), 8,45 - 8,53 (1H, m), 11,64 (1H, s) m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 415; t_R de HPLC = 1,57 min.

Ejemplo 9: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9)



Se añadió HCl (4 M en dioxano) (3,00 ml, 12,00 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio 22)** (1,27 g, 2,40 mmol) en diclorometano (20 ml). La suspensión resultante se agitó a 20ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtercup PTFE y el sólido en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XTerra C18, 5 μm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía TFA al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se purificaron por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,200 g, 19,4%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 (2H, d), 1,86 (1H, d), 1,90 - 1,93 (1H, m), 2,19 (2H, s), 3,38 (2H, c), 3,51 - 3,58 (2H, m), 4,35 - 4,38 (2H, m), 4,53 (1H, t), 4,88 (1H, d), 6,58 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,43 (1H, d), 11,63 (1H, s), m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 429; t_R de HPLC = 1,46 min.

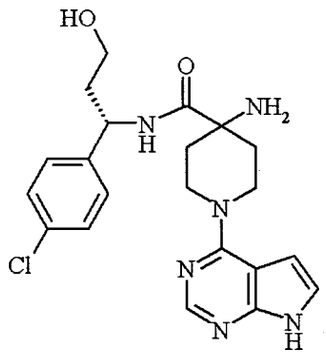
Ejemplo 9 ruta alternativa 1: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se añadió *N*-etildiisopropilamina (1,676 ml, 9,62 mmol) a (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida **(Intermedio 49)** (1 g, 3,21 mmol) y 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,493 g, 3,21 mmol) en butan-1-ol (15 ml). La solución resultante se agitó a 60ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (842 mg) en forma de una espuma de color blanco. La (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida se agitó en acetato de etilo (7 ml) durante 18 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo y se secó en una estufa de vacío a 55 ºC durante 18 horas, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,585 g, 42,5%) en forma de un sólido de color blanco. m/z (ES+) $(M+H)^+$ = 429; t_R de HPLC = 1,60 min.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 - 1,47 (2H, m), 1,80 - 2,02 (4H, m), 2,17 (2H, s), 3,35 - 3,40 (2H, m), 3,50 - 3,59 (2H, m), 4,34 - 4,41 (2H, m), 4,53 (1H, t), 4,88 (1H, d), 6,57 (1H, m), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,31 - 7,37 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,42 (1H, d), 11,62 (1H, s).

Ejemplo 9 ruta alternativa 2: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



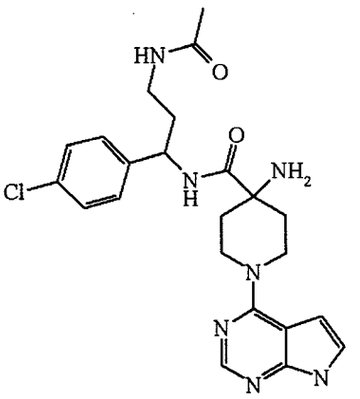
Se añadió en una porción (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol **(Intermedio 47)** (2,055 g, 11,07 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (4 g, 11,07 mmol) y DIPEA (5,80 ml, 33,20 mmol) en DMA (40 ml). Se añadió HATU (4,63 g, 12,18 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con dioxano (40 ml), produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio 22)** (4,82 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco. Se suspendió 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio 22)** (4,82 g, 82%) en dioxano (40,0 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (7,69 ml, 221,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 3,5 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (1,200 g, 25,3%) en forma

de un sólido de color blanco.

m/z (ES+) $(M+H)^+$ = 429; t_R de HPLC = 1,67 min.

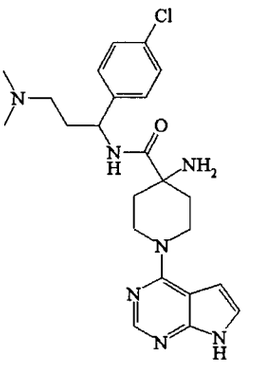
La RMN ^1H concuerda con lo anterior.

Ejemplo 10: *N*-(3-Acetamido-1-(4-clorofenil)propil)-4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M) en 1,4-Dioxano (0,430 ml, 1,72 mmol) a 4-(3-acetamido-1-(4-clorofenil)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 28)** (98 mg, 0,17 mmol) en DCM (4 ml) a 20ºC. La suspensión resultante se agitó a 20ºC durante 70 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XTerra C18, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo *N*-(3-acetamido-1-(4-clorofenil)propil)-4-amino-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (15,00 mg, 18,5%) en forma de una película seca de color blanco. RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 -1,47 (2H, m), 1,79 (3H, s), 1,85 (1H, t), 1,89 - 1,93 (1H, m), 2,10 (2H, s), 3,00 (2H, t), 3,55 (2H, d), 4,36 - 4,40 (2H, m), 4,80 (1H, d), 6,58 - 6,60 (1H, m), 7,16 (1H, t), 7,34 -7,39 (4H, m), 7,80 (1H, t), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 11,64 (1H, s) NH_2 no visible, m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 470; t_R de HPLC = 1,56 min.

Ejemplo 11: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

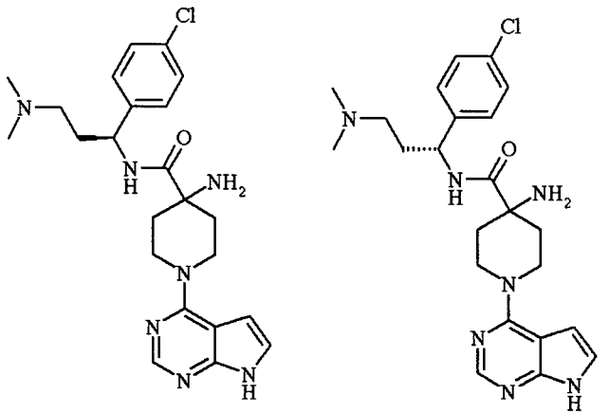


Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 1,01 ml, 4,05 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 34)** (0,045 g, 0,08 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y metanol (2 ml) a 22°C. La solución resultante se agitó a 22°C durante 16 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 2 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,034 g, 92%) en forma de una goma incolora.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57 (2H, m), 1,66 (2H, s a), 1,81 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,18 - 2,36 (4H, m), 3,67 (3H, m), 4,50 (2H, m), 5,00 (1H, dt), 6,52 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,29 (2H, d), 8,33 (1H, s), 9,07 (1H, d), 9,61 (1H, s).

EM m/e MH^+ 456.

Ejemplos 11A y 11B: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida y (*R*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se separó quiralmente 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida racémica **(Ejemplo 11)** (231 mg, 0,51 mmol) en una columna Chiralpak AD-H SFC (250 mm x 20 mm), usando cromatografía de fluidos supercríticos, disolvente de elución 7:3 de CO_2/(EtOH + DEA de 0,1%). Las fracciones apropiadas para el primer isómero en eluir se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (59 mg, 25%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,43 (2H, ddd), 1,83 (2H, dt), 1,86 - 2,01 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (2H, t), 3,56 (2H, ddd), 4,39 (2H, ddd), 4,83 (1H, dt), 6,58 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,33 (2H, d), 7,37 (2H, d), 8,13 (1H, s), 8,61 (1H, d), 11,63 (1H, s).

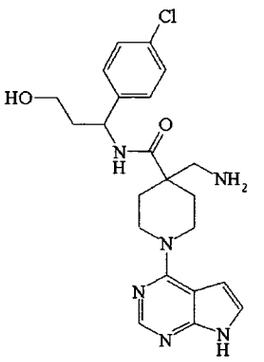
EM m/e MH^+ 456,5.

Las fracciones apropiadas para el segundo isómero en eluir se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (43 mg, 19%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,43 (2H, ddd), 1,83 (2H, dt), 1,86 - 2,01 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,14 (2H, t), 3,56 (2H, ddd), 4,39 (2H, ddd), 4,83 (1H, c), 6,58 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,33 (2H, d), 7,37 (2H, d), 8,13 (1H, s), 8,61 (1H, d), 11,63 (1H, s).

EM m/e MH^+ 456,4, 458,4

Ejemplo 12: 4-(Aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



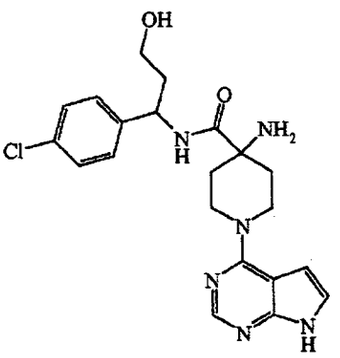
Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (106 mg, 0,28 mmol) a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 12)** (100 mg, 0,27 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,055 ml, 0,32 mmol) en NMP (5 ml) a 22ºC. La solución resultante se agitó a 50ºC durante 10 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol **(Intermedio 29)** (49,5 mg, 0,27 mmol) en forma de una solución en NMP (2 ml) y la mezcla se agitó a 22ºC durante 16 horas. Se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a 22ºC durante 24 horas más. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 30% de (NH_3 2 M en MeOH) en DCM y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 μ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía NH_3 al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,095 g, 81%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,47 (2H, m), 1,80 - 1,96 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,69 (1H, s), 3,27 - 3,45 (4H, m), 4,26 (2H, ddd), 5,02 (1H, dd), 6,56 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,33 - 7,39 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,44 (1H, d), 11,63 (1H, s).

EM m/e MH^+ 556.

Ejemplo 13: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-

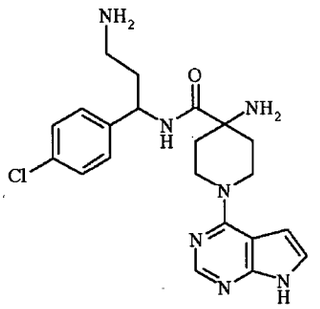
d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se añadió TFA (0,7 ml) a una suspensión de 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 36)** (175 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (7 ml) en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 16 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micrómetros, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) con mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía carbonato de amonio al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (99 mg, 69,8%) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 -1,46 (2H, m), 1,81 - 1,91 (4H, m), 2,25 (2H, s a), 3,48 (2H, m), 3,35 - 3,54 (2H, m), 4,35 - 4,41 (2H, m), 4,57 (1H, t), 4,87 (1H, m), 6,58 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,31 - 7,37 (4H, m), 8,11 (1H, s), 8,45 (1H, d), 11,65 (1H, s). m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 429; t_R de HPLC = 1,58 min.

Ejemplo 14: 4-Amino-*N*-(3-amino-1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

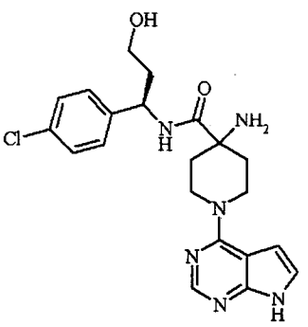


Se añadió ácido trifluoroacético (0,05 ml) a una suspensión agitada de 4-(3-amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 38)** (7,0 mg) en DCM (1 ml) en atmósfera de argón a 25ºC. La suspensión resultante se agitó a 25ºC durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, produciendo la sal di-TFA de 4-amino-*N*-(3-amino-1-(4-clorofenil)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida en forma de un aceite parcialmente sólido (13,0 mg).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,86 (1H, d), 2,01 (2H, m), 2,08 (1H, m) 2,41 (2H, m), 2,69 (2H, m), 2,85 (1H, m), 3,61 (2H, t), 4,63 (2H, t), 5,02 (1H, c), 6,82 (1H, s), 7,36 (1H, t), 7,41 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,93 (3H, s br), 8,32 (1H, s), 8,59 (3H, s br), 8,96 (1H, d).

EM m/e MH^+ 428.

Ejemplo 15: (*R*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

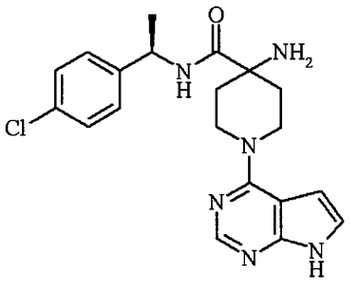


Se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,378 ml, 1,51 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo **(Intermedio 42)** (0,160 g, 0,30 mmol) en DCM (3 ml). La suspensión resultante se agitó a 20ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XTerra C18, 5 μm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*R*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,051 g, 39,3%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,46 (2H, d), 1,86 (1H, d), 1,90 - 1,93

(1H, m), 2,10 (2H, m), 3,37 (1H, t), 3,55 (2H, d), 4,40 (2H, d), 4,53 (2H, m), 4,88 (1H, d), 6,58 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,14 (1H, d), 8,43 (1H, d), 11,63 (1H, s) no visible NH2, EM m/e MH^+ 429; t_R de HPLC = 1,46 min.

Ejemplo 16: (*R*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

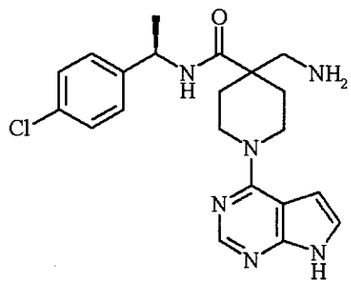


Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,418 g, 1,10 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,361 g, 1 mmol), (*R*)-1-(4-clorofenil)etanamina (0,156 g, 1,00 mmol) y DIPEA (0,524 ml, 3,00 mmol) en DMA (10 ml) a 25ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60ºC durante 4 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El material en bruto se trató con una solución al 10% de TFA en DCM (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por CLEM preparativa usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*R*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,211 g, 52,9%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 1,37 (3H, d), 1,39 – 1,48 (2H, m), 1,86 – 2,02 (2H, m), 2,19 (2H, s), 3,49 – 3,58 (2H, m), 4,34 – 4,43 (2H, m), 4,83 – 4,91 (1H, m), 6,56 – 6,59 (1H, m), 7,14 – 7,16 (1H, m), 7,32 – 7,38 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,30 (1H, d), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 399.

Ejemplo 17: (*R*)-4-(Aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

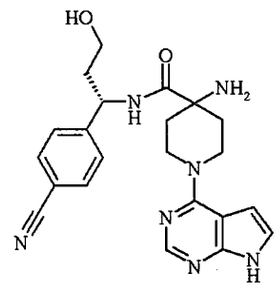


Se añadió níquel Raney® (293 mg, 1,71 mmol) a una solución de (*R*)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-4-ciano-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida **(Intermedio 45)** (466 mg, 1,14 mmol), en etanol (30 ml). Se añadió hidróxido de amonio (10 ml). Esta mezcla se purgó primero con nitrógeno, después se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 36 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de amoniaco 7 N del 0 al 10%/MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*R*)-4-(aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (276 mg, 58,6%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 1,38 (3H, d), 1,41 – 1,51 (2H, m), 1,61 (2H, s), 2,09 (2H, d), 2,68 (2H, s), 3,37 – 3,50 (2H, m), 4,18 – 4,28 (2H, m), 4,95 – 5,04 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,26 – 7,50 (4H, m), 8,11 (1H, s), 8,52 (1H, d), 11,66 (1H, s).

EM m/e MH^+ 413.

Ejemplo 18: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-cianofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



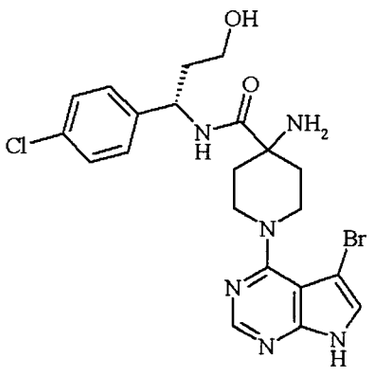
Se añadió en una porción (*S*)-4-(1-amino-3-hidroxipropil)benzonitrilo **(Intermedio 46)** (195 mg, 1,11 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (400 mg, 1,11 mmol) y DIPEA (0,580 ml, 3,32 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (463 mg, 1,22 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(1-(4-cianofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (267 mg, 46,4%) en forma de un sólido de color blanco. El 4-(1-(4-cianofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (267 mg, 0,51 mmol) se suspendió en dioxano (5,00 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,769 ml, 22,14 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Después, el producto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 μ, 21 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-cianofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (70,0 mg, 15,1%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 - 1,47 (2H, m), 1,80 - 2,01 (4H, m), 2,17 (2H, s), 3,39 (2H, c), 3,52 - 3,59 (2H, m), 4,34 - 4,40 (2H, m), 4,58 (1H, t), 4,94 (1H, s), 6,57 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,76 - 7,79 (2H, d), 8,12 (1H, s), 8,52 (1H, s), 11,61 (1H, s).

EM m/e MH^+ 420.

Ejemplo 19: (*S*)-4-Amino-1-(5-bromo-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-(1-(4-

clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida

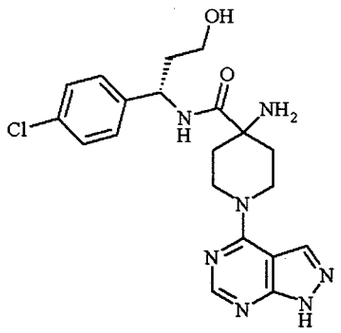


Se añadió DIPEA (0,670 ml, 3,85 mmol) a (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida **(Intermedio 49)** (400 mg, 1,28 mmol) y 5-bromo-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina **(Intermedio 50)** (298 mg, 1,28 mmol) en butan-1-ol (6 ml). La solución resultante se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 6% con amoniaco en DCM. Después, el producto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad y se trituraron con éter dietílico, produciendo (*S*)-4-amino-1-(5-bromo-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida (70,0 mg, 10,8%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 - 1,50 (2H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,04 - 2,20 (4H, m), 3,37 - 3,44 (4H, m), 3,91 (2H, t), 4,54 (1H, t), 4,90 (1H, m), 7,33 - 7,38 (4H, m), 7,50 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,47 (1H, d), 12,18 (1H, s).

EM m/e MH^+ 510.

Ejemplo 20: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

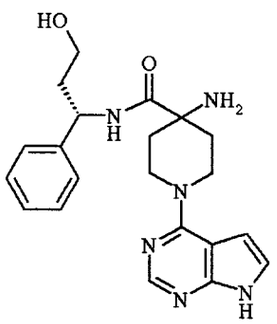


Se añadió DIPEA (0,419 ml, 2,41 mmol) a (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida **(Intermedio 49)** (250 mg, 0,80 mmol) y 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidina (124 mg, 0,80 mmol) en butan-1-ol (5 ml). La solución resultante se agitó a 60ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad y se trituraron con éter dietílico, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (112 mg, 32,5%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,49 (2H, t), 1,79 - 2,01 (4H, m), 3,39 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,57 (1H, t), 4,88 (1H, m), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,22 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,45 (1H, d), 13,52 (1H, s).

EM m/e MH^+ 430.

Ejemplo 21: (*S*)-4-Amino-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

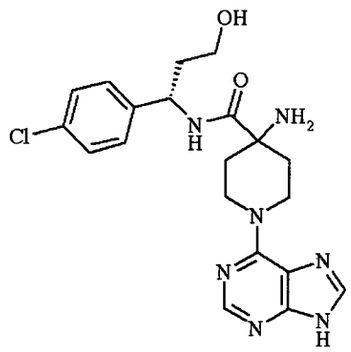


Se añadió en una porción clorhidrato de (*S*)-3-amino-3-fenilpropan-1-ol

(260 mg, 1,38 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 21)** (500 mg, 1,38 mmol) y DIPEA (0,967 ml, 5,53 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (579 mg, 1,52 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones se evaporaron, produciendo 4-(3-hidroxi-1-fenilpropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (334 mg, 48,8%) en forma de un sólido de color blanco. El producto (334 mg, 0,67 mmol) se suspendió en dioxano (5,00 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,961 ml, 27,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. La goma resultante se trituró con EtOAc para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío para dar (*S*)-4-amino-*N*-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (93 mg, 17,0%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44 (2H, t), 1,82 - 2,03 (4H, m), 3,37 (2H, t), 3,50 -3,58 (2H, m), 4,40 (2H, t), 4,49 (1H, t), 4,90 (1H, d), 6,58 (1H, s), 7,15 (1H, t), 7,21 - 7,23 (1H, m), 7,30 - 7,31 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,41 (1H, d), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 395.

Ejemplo 22: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida

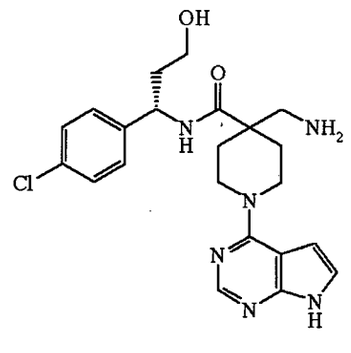


Se añadió DIPEA (0,335 ml, 1,92 mmol) a (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida **(Intermedio 49)** (200 mg, 0,64 mmol) y 6-cloro-9*H*-purina (99 mg, 0,64 mmol) en butan-1-ol (4 ml). La solución resultante se agitó a 60ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(9*H*-purin-6-il)piperidina-4-carboxamida (141 mg, 51,1%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (2H, t), 1,78 - 2,00 (4H, m), 3,34 - 3,41 (2H, m), 3,61 (2H, s), 4,53 (1H, t), 4,88 (1H, d), 5,02 (2H, s), 7,30 - 7,39 (4H, m), 8,08 (1H, s), 8,17 - 8,22 (1H, s), 8,42 (1H, d), 13,02 (1H, s).

EM m/e MH^+ 430.

Ejemplo 23: (*S*)-4-(Aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



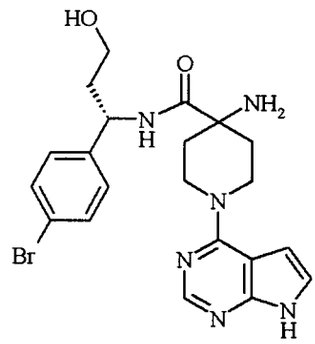
Se añadió en una porción (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol

(Intermedio 47) (247 mg, 1,33 mmol) a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 12)** (500 mg, 1,33 mmol) y DIPEA (0,698 ml, 4,00 mmol) en DMA (6 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (557 mg, 1,47 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 2 horas y después a 20ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (428 mg, 59,2%) en forma de una goma incolora. El producto (428 mg) se disolvió en dioxano (6,00 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,925 ml, 26,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-(aminometil)-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (192 mg, 32,5%) en forma de una película seca de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 - 1,47 (2H, m), 1,79 - 1,84 (1H, m), 1,89 - 1,99 (1H, m), 2,09 (2H, s), 2,67 (2H, s), 3,36 - 3,42 (4H, m), 4,25 (2H, d), 4,57 (1H, s), 5,01 (1H, d), 6,55 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,33 - 7,36 (4H, m), 8,11 (1H, s), 8,44 (1H, d), 11,61 (1H, s).

EM m/e MH^+ 443.

Ejemplo 24: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-bromofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

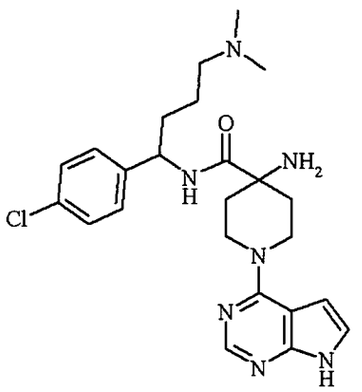


Se añadió en una porción (*S*)-3-amino-3-(4-bromofenil)propan-1-ol **(Intermedio 51)** (191 mg, 0,83 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (300 mg, 0,83 mmol) y DIPEA (0,435 ml, 2,49 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (347 mg, 0,91 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones se evaporaron, produciendo 4-(1-(4-bromofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (212 mg, 44,5%) en forma de un sólido de color blanco. El producto (212 mg, 0,36 mmol) se suspendió en dioxano (5,00 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,577 ml, 16,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Después, el producto se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-bromofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (51,0 mg, 13,0%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 - 1,46 (2H, m), 1,79 - 2,01 (4H, m), 2,15 (2H, s), 3,37 (2H, c), 3,51 - 3,58 (2H, m), 4,37 (2H, t), 4,52 (1H, t), 4,86 (1H, d), 6,57 (1H, d), 7,15 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,48 - 7,51 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,42 (1H, d), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 473.

Ejemplo 25: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



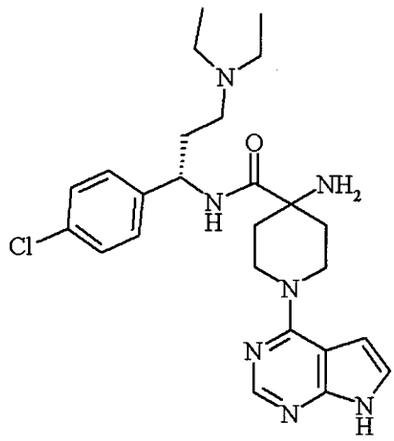
Se añadió en una porción 1-(4-clorofenil)-N4,N4-dimetilbutano-1,4-diamina **(Intermedio 57)** (330 mg, 1,46 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (526 mg, 1,46 mmol) y DIPEA (0,763 ml, 4,37 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (609 mg, 1,60 mmol) y la solución resultante se agitó a 50ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 5 al 10% con amoniaco en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (423 mg, 51,0%) en forma de una goma incolora. El 4-(1-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (423 mg, 0,74 mmol) se disolvió en DCM (5,00 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto

deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo el producto en bruto que se trituró con éter dietílico, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)butil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (245 mg, 35,8%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 - 1,33 (2H, m), 1,38 - 1,47 (2H, m), 1,65 - 1,75 (2H, m), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,08 (6H, s), 2,18 (2H, t), 3,50 - 3,58 (2H, m), 4,35 - 4,41 (2H, m), 4,73 (1H, m), 6,57 (1H, d), 7,14 - 7,16 (1H, m), 7,32 - 7,37 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,31 (1H, d), 11,62 (1H, s).

EM m/e MH^+ 470.

Ejemplo 26: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dietilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



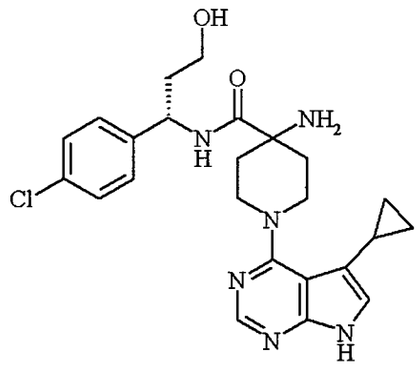
Se añadió en una porción (*S*)-1-(4-clorofenil)-N3,N3-dietilpropano-1,3-diamina **(Intermedio 60)** (119 mg, 0,49 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (179 mg, 0,49 mmol) y DIPEA (0,259 ml, 1,48 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (207 mg, 0,54 mmol) y la solución resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 5 al 10% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-(dietilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il)piperidin-4-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (189 mg, 65,5%) en forma de una goma incolora. Se disolvió 4-(1-(4-clorofenil)-3-(dietilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (189 mg, 0,33 mmol) en DCM (5,00 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo el producto en bruto que se trituró con éter dietílico, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(dietilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (70,0 mg, 29,3%) en forma de una espuma de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,94 (6H, d), 1,42 - 1,49 (2H, m), 1,86 - 2,01 (4H, m), 2,43 (2H, m), 3,51 - 3,59 (2H, m), 4,37 - 4,43 (2H, m), 4,84 (1H, t), 6,58 (1H, d), 7,15 - 7,16 (1H, d), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,12 (1H, s), 8,59 (1H, s), 11,63 (1H, s).

EM m/e MH^+ 484.

Ejemplo 27: (*S*)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



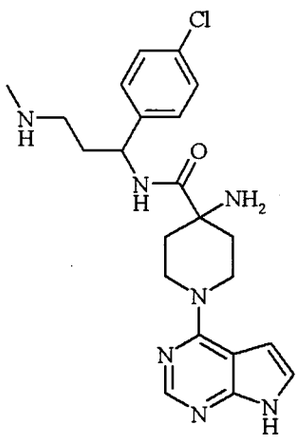
Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,923 ml, 3,69 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio 65)** (420 mg, 0,74 mmol) en dioxano (25 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad. Después, el producto se purificó por CLEM preparativa (columna Waters XBridge Prep C18

OBD, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía amoniaco al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (25,0 mg, 7,2%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,66 - 0,70 (2H, m), 0,86 - 0,91 (2H, m), 1,41 - 1,50 (2H, m), 1,81 - 2,13 (5H, m), 3,35 - 3,43 (4H, m), 3,99 - 4,07 (2H, m), 4,54 (1H, t), 4,90 (1H, d), 6,90 (1H, s), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,18 (1H, s), 8,47 (1H, d), 11,46 (1H, s).

EM m/e MH^+ 470.

Ejemplo 28: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



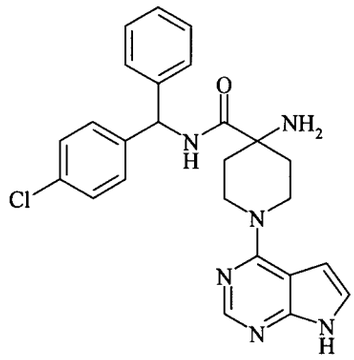
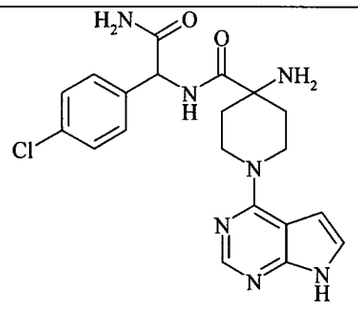
Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,461 ml, 1,84 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 68)** (10 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de DCM (3 ml) y metanol (1 ml) a 22ºC. La solución resultante se agitó a 22ºC durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 30% de (NH_3 2 M en MeOH) en DCM y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (7 mg, 86%) en forma de una goma incolora. RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,44 (2H, m), 1,83 (2H, dt), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,15 (2H, m), 2,25 (2H, s a), 2,42 (2H, m), 3,56 (2H, m), 4,38 (2H, m), 4,84 (1H, s a), 6,58

(1H, d), 7,16 (1H, d), 7,32 - 7,38 (4H, m), 8,13 (1H, s), 8,57 (1H, s), 11,63 (1H, s).

EM m/e MH^+ 442,4.

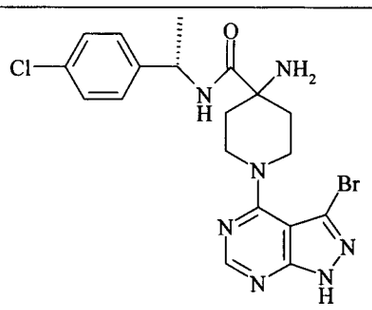
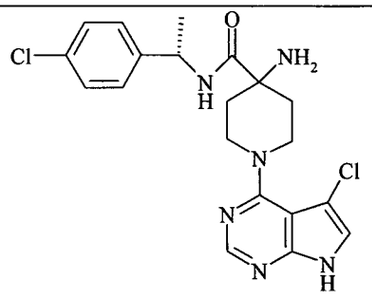
Los compuestos de la invención presentados en la tabla A siguiente se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito en el ejemplo 2.

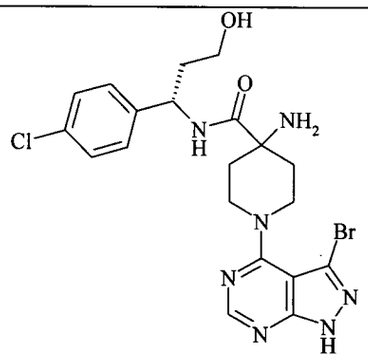
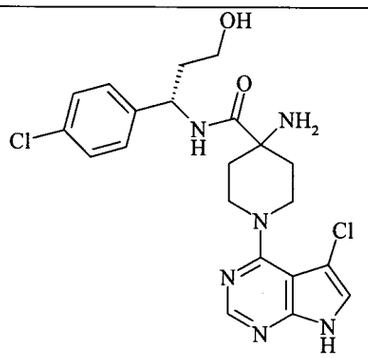
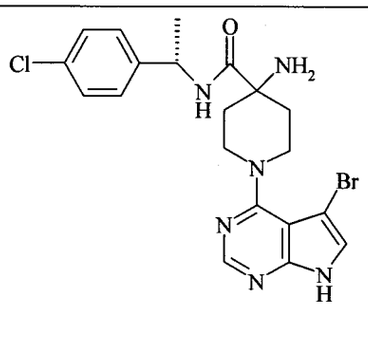
Tabla A

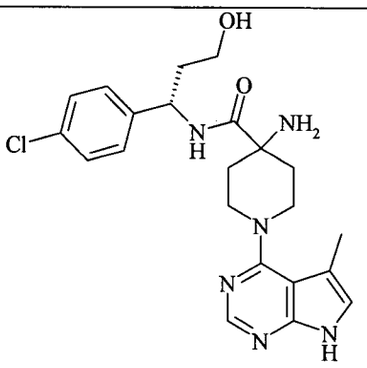
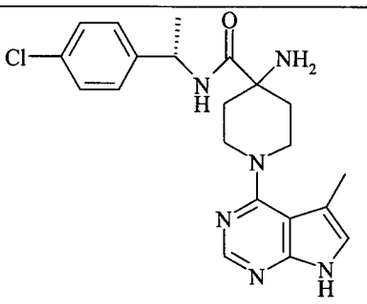
Nº	**Nombre del compuesto**	**Estructura**	**RMN / MS**
29	4-amino-N-[(4-clorofenil)(fenil) metil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.42 - 7.25 (9H, m), 7.17 - 7.15 (1H, m), 6.60 - 6.58 (1H, m), 6.07 (1H, s), 4.45 - 4.39 (2H, m), 3.59 - 3.51 (2H, m), 2.34 - 2.27 (2H, m), 2.02 - 1.93 (2H, m), 1.52 - 1.46 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H)+ = 461; HPLC t_R = 2.21 min.
30	4-amino-N-[2-amino-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45 - 7.39 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.17 - 7.15 (1H, m), 6.58 - 6.57 (1H, m), 5.30 (1H, s), 4.48 - 4.38 (2H, m), 3.55 - 3.46 (2H, m), 2.43 (2H, s), 2.03 - 1.94 (1H, m), 1.90 - 1.82 (1H, m), 1.49 - 1.39 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H)+ = 428; HPLC t_R = 1.45 min.

Los compuestos de la invención presentados en la tabla B siguiente se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito en el ejemplo 9, ruta alternativa 1.

Tabla B

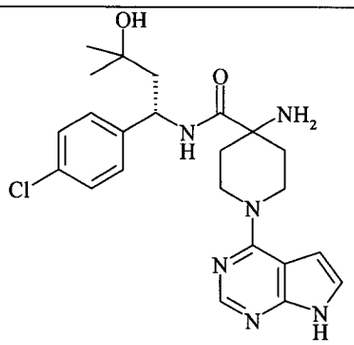
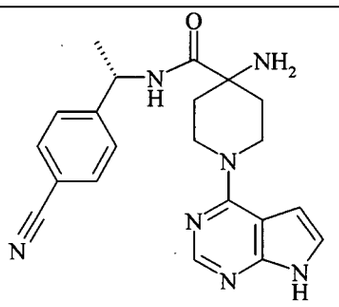
Nº	**Nombre del compuesto**	**Estructura**	**RMN / MS**
31	4-amino-1-(3-bromo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil] piperidina-4-carboxamida		MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 480; HPLC tR = 1.34 min.
32	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-1-(5-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.42 – 1.51 (2H, m), 1.98 – 2.18 (4H, m), 3.36 – 3.48 (2H, m), 3.90 – 4.03 (2H, m), 4.82 – 4.96 (1H, m), 7.31 – 7.41 (4H, m), 7.45 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.98 – 12.18 (1H, m). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 433; HPLC tR = 1.96 min.

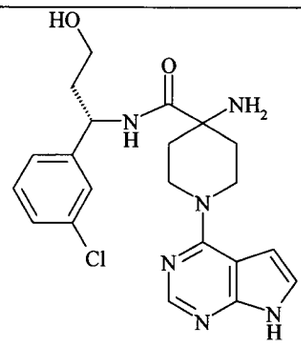
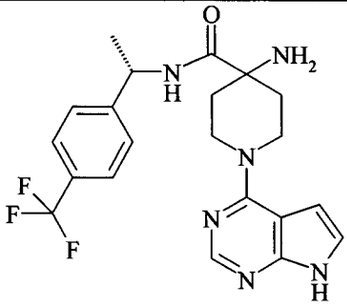
33	4-amino-1-(3-bromo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil] piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.45 - 1.53 (2H, m), 1.81 - 1.94 (2H, m), 1.98 - 2.14 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.55 - 3.62 (2H, m), 4.17 - 4.23 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, d), 7.32 - 7.38 (4H, m), 8.29 (1H, s), 8.46 (1H, d) MS m/e MH+ 510
34	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(5-cloro-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.82 - 1.92 (2H, m), 2.01 - 2.15 (2H, m), 3.39 - 3.46 (4H, m), 3.93 - 3.99 (2H, m), 4.59 (1H, t), 4.90 (1H, m), 7.33 - 7.39 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.52 (1H, d), 12.14 (1H, s) MS m/e MH+ 463
35	4-amino-1-(5-bromo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil] piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.42 – 1.52 (2H, m), 2.02 – 2.23 (4H, m), 3.40 – 3.45 (2H, m), 3.85 – 3.99 (2H, m), 4.80 – 4.97 (1H, m), 7.33 – 7.40 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, d),

			12.11 – 12.28 (1H, m). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 479; HPLC tR = 2.08 min.
36	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(5-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.79 - 2.13 (6H, m), 2.34 (3H, s), 3.38 - 3.42 (2H, m), 3.73 (2H, t), 4.59 (1H, t), 4.90 - 4.93 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.31 - 7.41 (4H, m), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, d), 11.50 (1H, s) MS m/e MH+ 443
37	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-1-(5-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.41 – 1.54 (2H, m), 1.96 – 2.17 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.31 – 3.43 (2H, m), 3.65 – 3.84 (2H, m), 4.81 – 4.97 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.30 – 7.44 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.45 (1H, s). MS: m/z (ESI+) (M+H)+ = 413; HPLC tR = 1.41 min.

Los compuestos de la invención presentados en la tabla C siguiente se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito en el ejemplo 9, ruta alternativa 2.

Tabla C

Nº	Nombre del compuesto	Estructura	RMN / MS
38*	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-3-metilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO-d6) δ 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 1H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 3.49 - 3.60 (m, 2H), 4.41 - 4.49 (m, 2H), 4.96 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 11.64 (s, 1H) m/z (ES+) (M+H)+ = 457.22
39	4-amino-N-[(1S)-1-(4-cianofenil)etil]-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (3H, d), 1.51 (2H, d), 1.93 - 2.08 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.39 - 4.45 (2H, m), 4.94 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.16

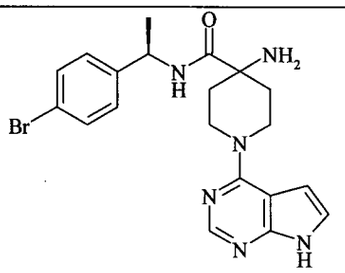
			- 7.17 (1H, d), 7.51 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 390
40	4-amino-N-[(1S)-1-(3-clorofenil)-3-hidroxipropil]-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.44 (2H, t), 1.81 - 2.03 (4H, m), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.42 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.89 (1H, d), 6.58 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.26 - 7.28 (2H, m), 7.32 - 7.36 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 429
41	4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-{(1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil }piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1,41 (3H, d), 1,50 (2H, d), 1.93 - 2,06 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.39 - 4,44 (2H, m), 4,95 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7,15 - 7.17 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,67 (2H, d), 8.13 (1H,

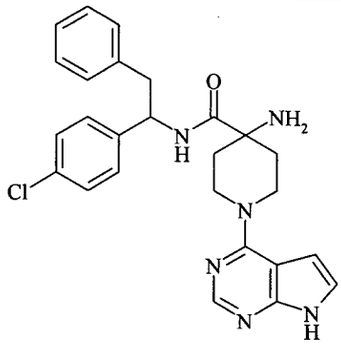
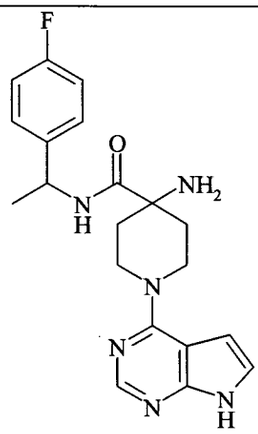
			s), 8,46 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 433

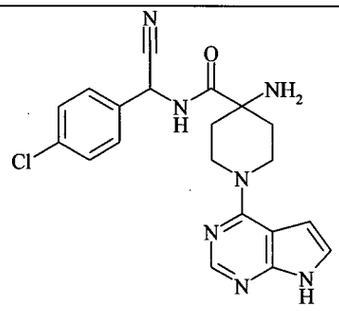
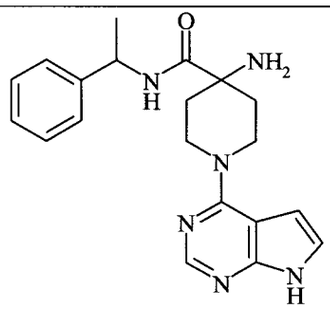
*Preparado por la misma metodología de acoplamiento con HATU descrita en el ejemplo 9 ruta alternativa 2 y desprotegido con TFA utilizando la misma metodología descrita para el ejemplo 8.

Los compuestos de la invención presentados en la tabla D siguiente se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito en el ejemplo 16.

Tabla D

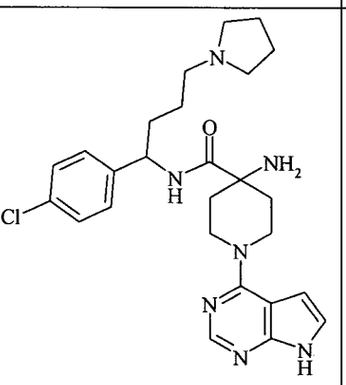
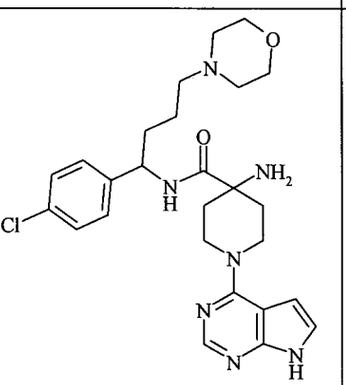
Nº	**Nombre del compuesto**	**Estructura**	**RMN / MS**
42	4-amino-N-[(1R)-1-(4-bromofenil)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (3H, d), 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.85 - 2.02 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.33 - 4.43 (2H, m), 4.80 - 4.88 (1H, s), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.27 - 7.29 (2H, m), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 443 RT = 1.69 min

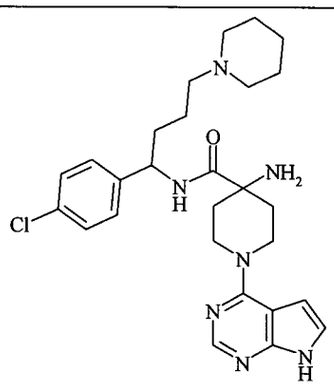
43	4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-feniletil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400 MHz, DMSO) δ 1.21 – 1.42 (2H, m), 1.72 – 1.94 (2H, m), 2.98 – 3.10 (2H, m), 3.44 – 3.62 (2H, m), 4.13 – 4.23 (1H, m), 4.24 – 4.35 (1H, m), 4.98 – 5.12 (1H, m), 6.54 (1H, d), 7.12 – 7.29 (6H, m), 7.32 – 7.44 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.63 (1H, s) MH+ = 475 RT = 2.31 min
44	4-amino-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (3H, d), 1.40 - 1.46 (2H, m), 1.87 - 1.91 (1H, m), 1.96 - 2.01 (1H, m), 2.16 (2H, s), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.35 - 4.43 (2H, m), 4.84 - 4.92 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.10 - 7.15 (3H, m), 7.34 - 7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 383 RT = 1.47 min,

45	4-amino-N-[(4-clorofenil)(ciano) metil]-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400 MHz, DMSO) δ 1.42 – 1.58 (3H, m), 1.84 – 2.04 (2H, m), 3.49 – 3.64 (2H, m), 4.30 – 4.44 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.57 – 6.63 (1H, m), 7.13 – 7.19 (1H, m), 7.46 – 7.55 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s) MH+ = 410 RT = 1.79 min
46	4-amino-N-(1-feniletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 (3H, d), 1.89 - 2.03 (2H, m), 2.17 (2H, s), 3.50 - 3.57 (2H, m), 4.37 - 4.43 (2H, m), 4.84 - 4.92 (1H, m), 6.57 - 6.58 (1H, m), 7.15 (1H, dd), 7.19 - 7.26 (1H, m), 7.31 - 7.32 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH+ = 365 RT = 1.40 min,

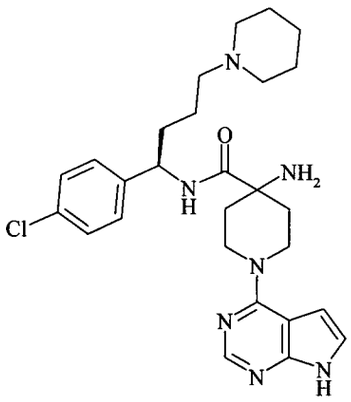
Los compuestos de la invención presentados en la tabla E siguiente se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito en el ejemplo 25.

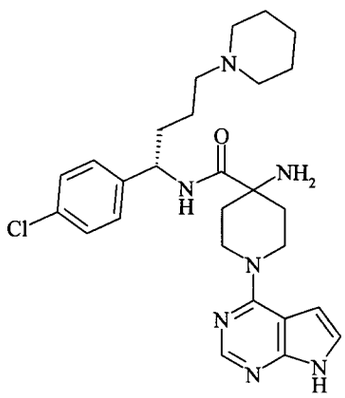
Tabla E

Nº	Nombre del compuesto	Estructura	RMN / MS
47	4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-4-pirrolidin-1-ilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.49 (4H, m), 1.65 (4H, s), 1.69 - 1.77 (2H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 2.15 (2H, s), 2.34 (4H, s), 2.36 (2H, s), 3.53 - 3.58 (2H, m), 4.34 - 4.41 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.15 (1H, d), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 496
48	4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-4-morfolin-4-ilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.32 - 1.37 (1H, m), 1.44 - 1.51 (1H, m), 1.57 - 1.76 (4H, m), 2.10 - 2.17 (2H, m), 2.26 - 2.35 (6H, m), 3.47 - 3.56 (6H, m), 4.51 (2H, d), 4.79 (1H, m), 6.62 - 6.64 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.32 - 7.34 (2H, d), 7.37 - 7.39 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.68 (1H, s) MS m/e MH+ 512

49	4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-4-piperidin-1-ilbutil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.37 (3H, m), 1.41 - 1.47 (6H, m), 1.66 - 1.73 (2H, m), 1.86 - 2.00 (2H, m), 2.16 - 2.24 (7H, m), 3.50 - 3.58 (2H, m), 4.34 - 4.40 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 510

Ejemplo 49A y 49B: 4-amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-clorofenil)-4-piperidin-1-ilbutil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida y 4-amino-*N*-[(1*R*)-1-(4-clorofenil)-4-piperidin-1-ilbutil]-1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida





Los estéreoisómeros individuales del racemato del ejemplo 49 se separaron usando la misma metodología descrita para los ejemplos 11A y 11B.

RMN ^{1}H(500.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.41 (4H, m), 1.44 - 1.48 (6H, m), 1.68 - 1.71 (2H, m), 1.90 - 1.98 (4H, m), 2.21 (6H, m), 3.54 - 3.56 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.73 (1H, d), 6.58 (1H, q), 7.15 (1H, q), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.63 (1H, s)

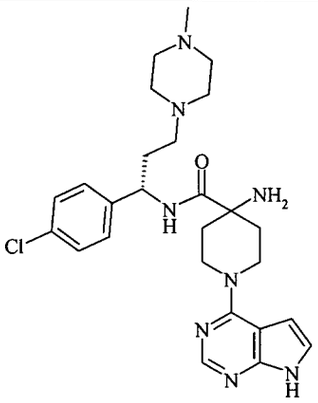
MS m/e MH+ 510

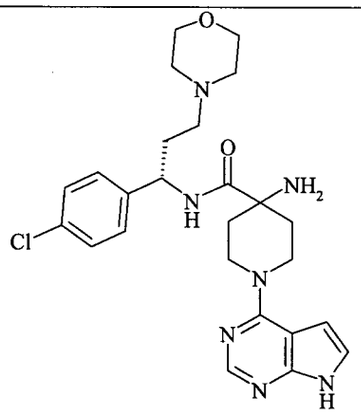
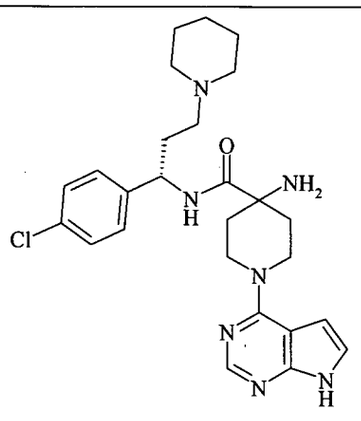
RMN ^{1}H(500.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.31 - 1.41 (4H, m), 1.44 - 1.48 (7H, m), 1.68 - 1.71 (2H, m), 1.90 - 1.98 (2H, m), 2.21 (6H, m), 3.54 - 3.56 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.73 (1H, d), 6.58 (1H, q), 7.15 (1H, q), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.63 (1H, s)

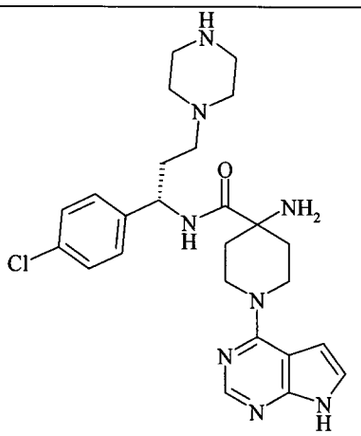
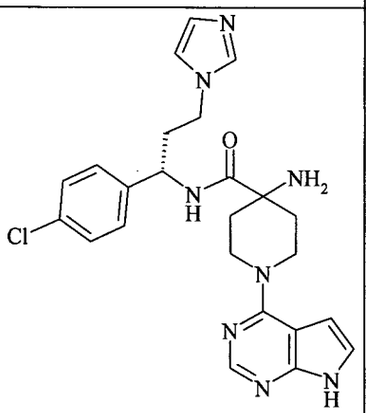
MS m/e MH+ 510

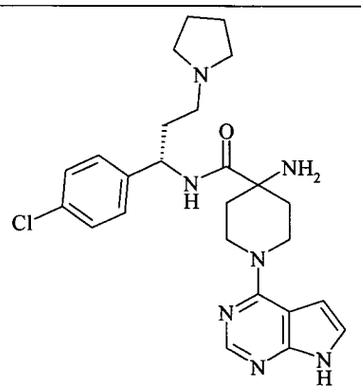
Los compuestos de la invención presentados en la tabla F siguiente se prepararon a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito en el ejemplo 26.

Tabla F

Nº	**Nombre del compuesto**	**Estructura**	**RMN / MS**
50	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.84 - 1.97 (4H, m), 2.13 (4H, s), 2.19 (2H, t), 2.31 - 2.34 (7H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.55 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 511

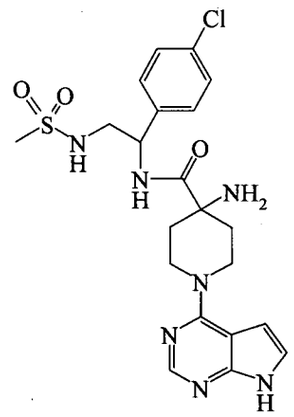
51	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-morfolin-4-ilpropil]-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 (2H, m), 1.83 - 2.00 (4H, m), 2.20 (2H, t), 2.27 - 2.37 (4H, m), 3.51 - 3.63 (6H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.85 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.32 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.65 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 498
52	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-piperidin-1-ilpropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.33 - 1.50 (8H, m), 1.82 - 1.90 (4H, m), 2.15 (2H, t), 2.25 - 2.34 (4H, m), 3.53 - 3.57 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14 - 7.16 (1H, d), 7.30 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.64 - 8.66 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 496

53*	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-piperazin-1-ilpropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.47 (2H, m), 1.82 - 1.99 (4H, m), 2.11 - 2.25 (6H, m), 2.67 - 2.69 (4H, m), 3.54 - 3.57 (2H, m), 4.35 - 4.41 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31 - 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 497
54	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.53 (2H, m), 1.86 - 2.04 (2H, m), 2.13 - 2.25 (4H, m), 3.52 - 3.61 (2H, m), 3.96 - 4.00 (2H, m), 4.34 - 4.42 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.31 (2H, d), 7.36 - 7.38 (2H, d), 7.56 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 479

55	4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-pirrolidin-1-ilpropil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida		RMN ^{1}H(400.13 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.71 (5H, s), 1.84 - 2.02 (5H, m), 2.33 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.51 - 3.59 (2H, m), 4.36 - 4.43 (2H, m), 4.86 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.30 - 7.38 (5H, m), 8.12 (1H, s), 11.63 (1H, s) MS m/e MH+ 482

*Preparado mediante la misma metodología descrita para el ejemplo 26 comenzando a partir de 1-(2,4-dimetoxibencil)piperazina. La desprotección con TFA en el paso final se calentó a 80ºC para eliminar los grupos Boc y dimetoxibencilo.

Ejemplo 56: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



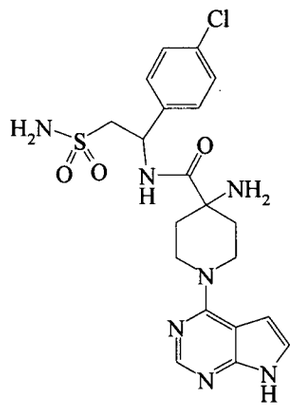
Se trató 4-(1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 76)** (100 mg, 0.17 mmol) con ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El residuo se cargó en la columna en

metanol y se lavó con metanol. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (79 mg, 95%) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.38 - 1.53 (2H, m), 1.85 - 2.07 (2H, m), 2.20 (2H, s. ancho), 2.85 (3H, s), 3.57 (2H, m), 4.34 - 4.46 (2H, m), 4.87 - 4.94 (1H, m), 6.57 - 6.60 (1H, m), 7.12 - 7.19 (2H, m), 7.35 - 7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, s. ancho), 11.64 (1H, s)

MS m/e MH^+ = 492

Ejemplo 57: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

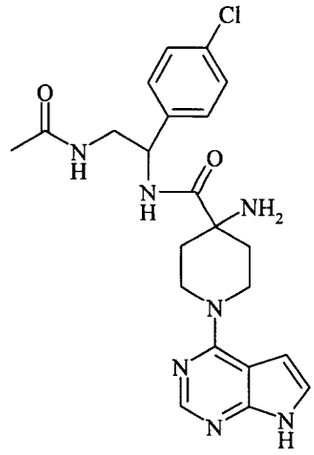


Se trató 4-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 81)** (153 mg, 0.26 mmol) con ácido trifluoroacético (4 mL). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco en metanol (2 M) y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (125 mg, 99%) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 - 1.53 (2H, m), 1.86 - 2.04 (2H, m), 3.35 - 3.40 (1H, m), 3.52 - 3.62 (2H, m), 3.68 (1H, dd), 4.33 - 4.41 (2H, m), 5.24 - 5.29 (1H, m), 6.56 - 6.60 (1H, m), 6.88 (2H, s), 7.13 - 7.17 (1H, m), 7.39

(4H, s), 8.13 (1H, s), 8.68 (1H, s. ancho), 11.63 (1H, s) MS m/e MH^+ = 478

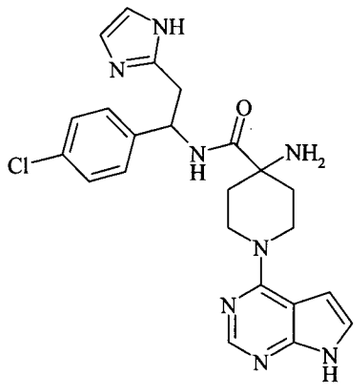
Ejemplo 58: N-(2-acetamido-1-(4-clorofenil)etil)-4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



Se trató 4-(2-acetamido-1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 84)** (97 mg, 0.17 mmol) con ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El residuo se cargó en la columna en metanol y se lavó con metanol. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir N-(2-acetamido-1-(4-clorofenil)etil)-4-amino-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (80 mg, cuant.) como una película seca color crema.

RMN ^1H (399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (2H, t), 1.79 (3H, s), 1.83 - 2.04 (2H, m), 2.20 (2H, s. ancho), 3.32 - 3.38 (2H, m), 3.58 (2H, q), 4.32 - 4.42 (2H, m), 4.82 - 4.88 (1H, m), 6.56 - 6.60 (1H, m), 7.14 - 7.18 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.94 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.42 - 8.50 (1H, m), 11.63 (1H, s) MS m/e MH^+ = 456

Ejemplo 59: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-2-il)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

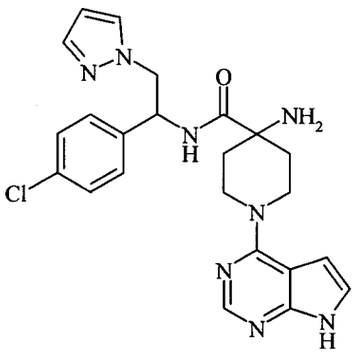


Se agregó ácido trifluoroacético (5 mL, 64.90 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 89)** (310 mg, 0.38 mmol) a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó agua (5-6 gotas) y se continuó agitando durante otros 30 minutos. La solución resultante se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX de 10 g que se eluyó después con MeOH seguido de NH_3 2 N (en MeOH). Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron por evaporación y después se trituraron con MeCN/DMF (1:1) para dar un precipitado de color amarillo pálido. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeCN y se secó al vacío para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-2-il)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (130 mg, 72.8%) como un sólido color crema.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 1.36 - 1.40 (2H, m), 1.85 - 1.93 (2H, m), 3.08 (2H, d), 3.55 (2H, m), 4.29 - 4.35 (2H, m), 5.18 (1H, q), 6.57 (1H, d), 6.85 (2H, s), 7.16 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.31 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.89 (1H, d), 11.63 (1H, br s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 465; HPLC tR = 1.62 min.

Ejemplo 60: 4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

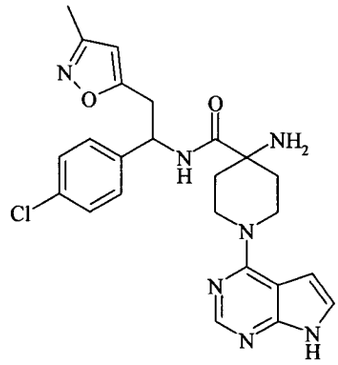


Se agregó TFA (0.7 mL) a una suspensión de 4-(1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (180 mg, 0.32 mmol) en diclorometano **(Intermedio 93)** (7 mL) en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes se eliminaron al vacío y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micras, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) y mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 0.2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida como un polvo blanco.

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.33 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.14 (2H, s), 3.53 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.43 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.15 (1H, t), 6.56 (1H, q), 7.15 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.36 (2H d), 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.81 (1H, br d), 11.64 (1H, s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 465.

Ejemplo 61: 4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

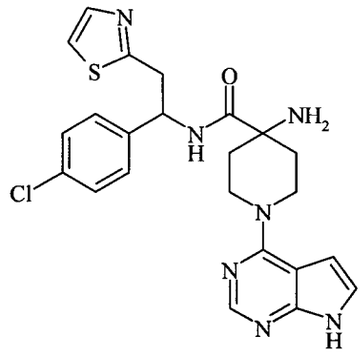


Se preparó 4-amino-N-[1-(4-clorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida a partir de los materiales de partida adecuados usando un proceso análogo al descrito para el ejemplo 60.

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (2H, d), 1.87 (2H, m), 2.14 (2H, s), 2.15 (3H, s), 3.17-3.33 (2H, m), 3.53 (2H, m), 4.31 (2H, m), 5.15 (1H, d), 6.06 (1H, s), 6.56 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.39 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.60 (1H, br d), 11.65 (1H, s).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 480

Ejemplo 62: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



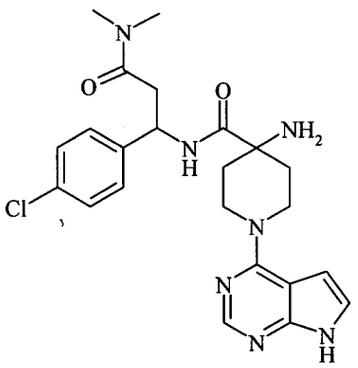
Se agregó TFA (2.0 mL) a una suspensión de 4-(1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 96)** (918 mg, 0.95 mmol) en diclorometano (20 mL) en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los solventes se eliminaron al vacío y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase reversa

Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micras, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) y mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 0.2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (259 mg, 56.8%) como un polvo blanco.

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.35 (2H, d), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, br s), 3.41-3.56 (4H, m), 4.30 (2H, m), 5.20 (1H, d), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.36 (4H, m), 7.54 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.75 (1H, br d), 11.70 (1H, br s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 482

Ejemplo 63: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

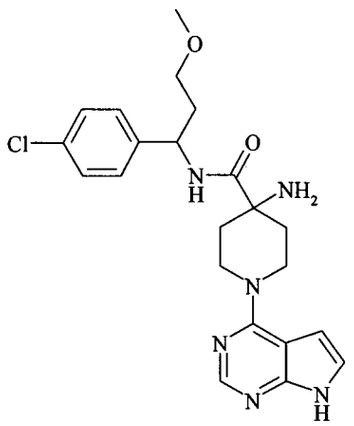


Se agregó TFA (1.0 mL) a una suspensión de 4-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-3-oxopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 98)** (770 mg, 0.24 mmol) en diclorometano (10 mL) en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los solventes se eliminaron al vacío y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micras, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) y mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 0.2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (74.0 mg, 64.8%) como un polvo blanco.

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.43 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.52 (2H, m), 4.40 (2H, m), 5.15 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.35 (4H, s), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, br d), 11.66 (1H, br s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 470

Ejemplo 64: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-metoxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

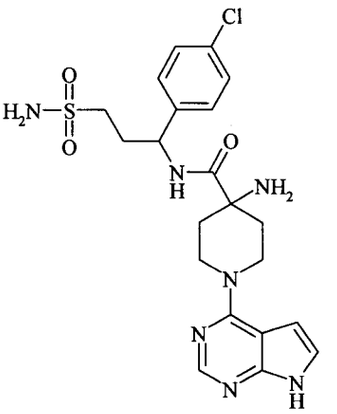


Se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 1.151 mL, 4.60 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-metoxipropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 101)** (50 mg, 0.09 mmol) en una mezcla de DCM (5 mL) y metanol (2 mL) a 22 °C. La solución resultante se agitó a 22 °C durante 2 días. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 2 M/MeOH; las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-metoxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (39.0 mg, 96%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 1.44 (2H, m), 1.88 - 2.02 (5H, m), 2.46 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.28 (2H, t), 3.55 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.87 (1H, dt), 6.59 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.45 (1H, d), 11.63 (1H, s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 443.4; HPLC tR = 1.87 min.

Ejemplo 65: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

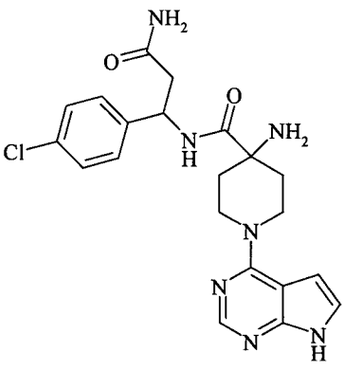


Se agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 0.676 mL, 2.70 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 105**) (16 mg, 0.03 mmol) en una mezcla de DCM (5 mL) y metanol (5 mL) a 22 °C. La solución resultante se agitó a 22 °C durante 20 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 30% (NH_3 2 M en MeOH) en DCM y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (12.00 mg, 90%) como una goma incolora.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 1.48 (2H, m), 1.90 - 2.06 (2H, m), 2.09 - 2.24 (2H, m), 2.87 (1H, ddd), 3.02 (1H, ddd), 3.56 (2H, m), 3.56 (2H, d), 4.41 (2H, m), 4.91 (1H, s. ancho), 6.59 (1H, dd), 6.80 (2H, s), 7.16 (1H, dd), 7.38 - 7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, s), 11.64 (1H, s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 492.4, 494.3 ; HPLC tR = 1.60 min.

Ejemplo 66: 4-amino-N-(3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida



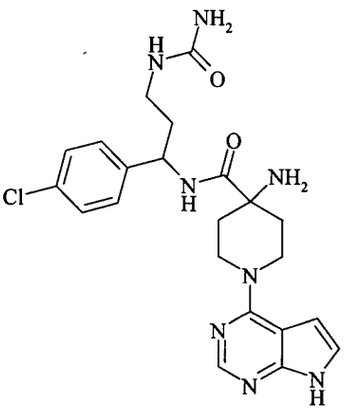
Se agregó HCl en 1,4-dioxano (4 M) (0.228 mL, 0.91 mmol) a 4-(3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 108)** (99 mg, 0.18 mmol) en DCM (4 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de PTFE y el sólido recogido se purificó por HPLC preparativa (columna C18 Waters XTerra column, sílice de 5 µ, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (9.00 mg, 11.1%) como un sólido de color crema.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.43 (2H, m), 1.93 -1.96 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.54 - 3.56 (2H, m), 4.36 - 4.40 (2H, m), 5.12 (1H, d), 6.58 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.32 - 7.37 (5H, m), 8.13 (1H, s), 8.76 (1H, d), 11.63 (1H, s), (no NH2 visible).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 442; HPLC tR = 1.47 min.

Ejemplo 67: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-ureidopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

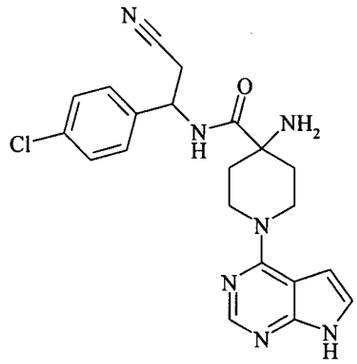


Se agregó TFA (3 mL) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-ureidopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 112)** (379 mg, 0.66 mmol). La reacción se dejó en agitación a 20 °C durante 4 horas y después se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 0.35 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el material crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 OBD Waters XBridge Prep, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 1% de NH3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-ureidopropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (14.00 mg, 5.60%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 2.01 (1H, d), 2.91 (1H, t), 2.97 (2H, t), 3.55 (2H, d), 4.37 (2H, d), 4.78 (1H, d), 5.40 (2H, s), 5.95 (1H, t), 6.58 - 6.59 (1H, m), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.33 - 7.39 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, d), 11.63 (1H, s);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 471; HPLC tR = 1.50 min.

Ejemplo 68: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-cianoetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

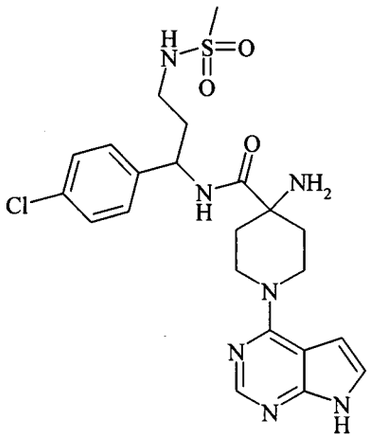


Se agregó HCl (4 M) en 1,4-dioxano (2.011 mL, 8.04 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-2-cianoetilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 114)** (0.281 g, 0.54 mmol) en DCM (8 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20°C durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío hasta sequedad y se purificó por HPLC preparativa (columna C18 Waters Xterra, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 1% de NH_3) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-2-cianoetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (0,096 g, 42,2%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.52 (2H, d), 1.95 (1H, d), 1.98 - 2.01 (1H, m), 3.08 (1H, t), 3.56 - 3.59 (2H, m), 4.38 - 4.42 (2H, m), 5.18 (1H, s), 6.59 - 6.60 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.44 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.65 (1H, s), (no Visible NH2),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 424; HPLC tR = 1.82 min.

Ejemplo 69: 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

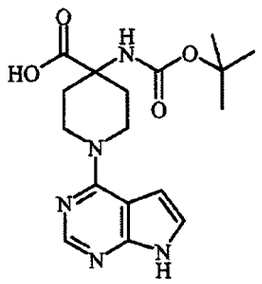


Se agregó HCl (4 M) en 1,4-dioxano (1.615 mL, 6.46 mmol) a 4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 117)** (261 mg, 0.43 mmol). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. No hubo reacción. Luego se agregó TFA (1 mL) a la reacción y se agitó durante 16 horas. La reacción se evaporó al vacío hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 0.35 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir el material crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna C18 OBD Waters XBridge Prep, sílice de 5 µ, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía [tampón AP-HPLC]) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para producir 4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (142 mg, 65.2%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 - 1.48 (2H, m), 1.86 - 1.90 (2H, m), 1.93 - 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.88 (3H, s), 2.93 - 2.97 (2H, m), 3.53 - 3.60 (2H, m), 4.37 (2H, t), 4.87 (1H, d), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.00 (1H, t), 7.15 - 7.16 (1H, m), 7.35 - 7.40 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.38 (1H, d), 11.63 (1H, s),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 506; HPLC tR = 1.62 min.

Intermedio 1: Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico

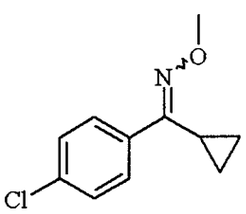


A una mezcla de ácido 4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]piperidina-4-carboxílico (115,6 g) en CH_3CN-H_2O (6 l) se le añadió $NaHCO_3$ (181 g) seguido de 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (72,7 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno durante 24 h y después se extrajo con EtOAc (1 l x 4). La fase acuosa se concentró y se añadió MeOH (1,5 l). La mezcla se agitó durante 30 min a 45ºC y se filtró. El filtrado se concentró de nuevo y se disolvió en H_2O (300 ml). Se añadió HCl 6 N hasta que el pH alcanzó 4,5 (aprox. 80 ml). La mezcla se filtró y la torta se secó al vacío, produciendo el producto del título, que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH:DCM = 1:3) para producir ácido 4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-1-(3,5,7-triazabiciclo[4.3.0]nona-2,4,8,10-tetraen-2-il)piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido de color gris pálido (105 g, 63%).

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,88 - 1,95 (2H, m), 2,02 - 2,06 (2H, m), 3,44 - 3,51 (2H, m), 4,30 (2H, d), 6,60 - 6,61 (1H, m), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 11,68 (1H, s).

EM m/e MH^+ 362.

Intermedio 2: (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona *O*-metil oxima

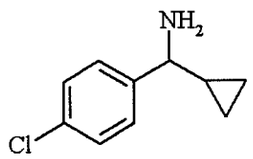


Se añadió clorhidrato de metoxilamina (2,004 g) a (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona (2,71 g) en piridina (60 ml) a 25ºC. La solución

resultante se agitó a 25°C durante 24 horas. La piridina se retiró al vacío y el sólido residual se extrajo con éter. La filtración y la evaporación del disolvente dieron la (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona *O*-metil oxima en bruto (2,75 g, 87%) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM m/e MH^+ 210.

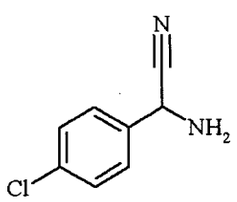
Intermedio 3: (4-clorofenil)(ciclopropil)metanamina



Se añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (1 N en THF, 65,6 ml) a (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona *O*-metil oxima **(Intermedio 2)** (2,75 g) en THF (100 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a 0°C. Se añadió cuidadosamente agua, seguido de NaOH acuoso (al 20%, 100 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se extrajo en hexano, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, produciendo (4-clorofenil)(ciclopropil)metanamina en forma de un aceite transparente (2,205 g, 93%).

RMN ^1H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 0,24 - 0,29 (1H, m), 0,30 - 0,13 (1H, m), 0,45 - 0,50 (1H, m), 0,58 - 0,64 (1H, m), 1,01 - 1,09 (1H, m), 1,77 (2H, s), 3,20 (1H, d), 7,28 - 7,32 (2H, m), 7,33 - 7,36 (2H, m).

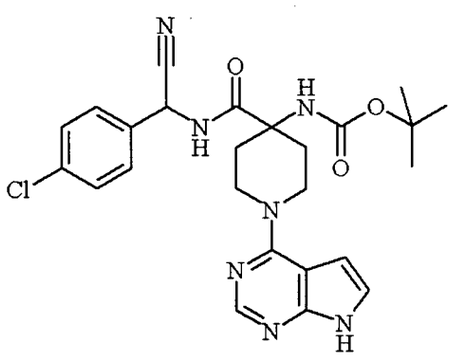
Intermedio 4: 2-Amino-2-(4-clorofenil)acetonitrilo



Se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (42,7 ml) a 4-clorobenzaldehído (5 g) en THF (100 ml) a -40°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después, se añadió α-hidroxiisobutironitrilo (acetona cianohidrina, 6,50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 12 horas más y después se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y la

fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. Después, el material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 0 al 100% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 2-amino-2-(4-clorofenil)acetonitrilo en forma de un aceite incoloro, que solidificó después de un periodo de reposo para dar un sólido de color blanco (3,40 g, 57,4%). RMN ^1H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,85 (2H, s), 4,82 (1H, s), 7,30 - 7,34 (2H, m), 7,39 - 7,43 (2H, m).

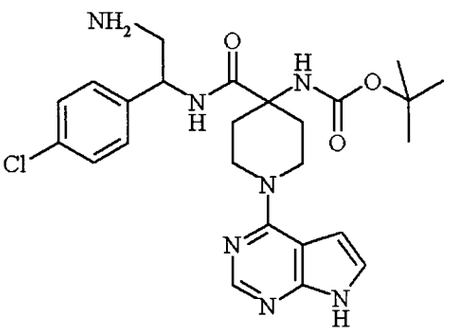
Intermedio 5: 4-((4-Clorofenil)(ciano)metilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,456 g) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,361 g), 2-amino-2-(4-clorofenil)acetonitrilo **(Intermedio 4)** (0,167 g) y *N*-etildiisopropilamina (0,523 ml, 3,00 mmol) en DMA (5 ml) a 25ºC. La solución resultante se agitó a 50ºC durante 1 hora. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-((4-clorofenil)(ciano)metilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,343 g, 67,3%).

EM m/e MH^+ 510.

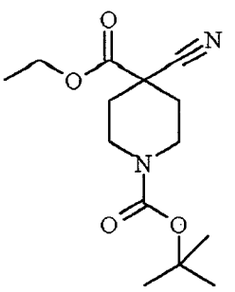
Intermedio 6: 4-(2-Amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió níquel Raney® (0,257 g) a 4-((4-clorofenil)(ciano)metilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 5)** (0,510 g) en etanol (30 ml). Se añadió hidróxido de amonio (0,039 ml). Esta mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en DCM (200 ml) y se lavó con agua (125 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto, 4-(2-amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una goma incolora (0,514 g, 100%). Este material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM m/e MH^+ 514.

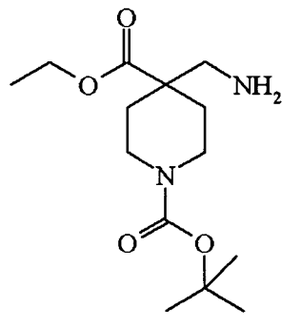
Intermedio 7: 4-Cianopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo



Se añadió una solución de LDA (107 ml, 214,01 mmol) a una solución agitada de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 143 mmol) en THF (250 ml) a -78ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -78ºC durante 30 minutos. Se añadió cloroformiato de etilo (16,37 ml, 171,2 mmol). La solución resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (250 ml),

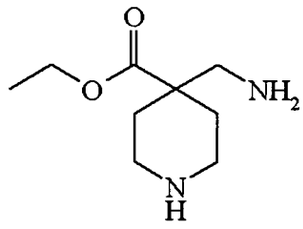
se extrajo con DCM y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml) después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el material en bruto en forma de un aceite de color naranja. Este material se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc al 10% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo (20,8 g, 51,6%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,33 (3H, t), 1,46 (9H, s), 1,96 - 2,00 (2H, m), 2,04 -2,08 (2H, m), 3,12 (2H, s), 4,09 - 4,14 (2H, m), 4,29 (2H, c).

Intermedio 8: 4-(Aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo



Se agitaron óxido de platino (IV) (0,724 g, 3,19 mmol) y 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo **(Intermedio 7)** (9 g, 31,9 mmol) en ácido acético (100 ml) en una atmósfera de hidrógeno a 5 bar y 25ºC durante 1 día. El producto en bruto se filtró a través de celite y el filtrado se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX . El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo (7,59 g, 83%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 - 1,28 (3H, m), 1,30 - 1,37 (2H, m), 1,41 (2H, s), 1,45 (9H, s), 2,10 (2H, d), 2,78 (2H, s), 2,91 - 2,97 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,21 (2H, c).

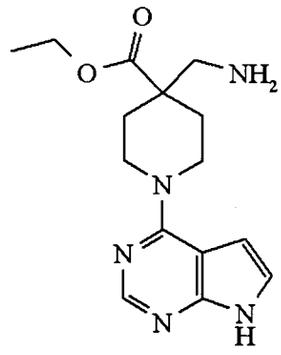
Intermedio 9: 4-(Aminometil)piperidina-4-carboxilato de etilo



Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (33,2 ml, 132,7 mmol) a 4-(aminometil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo **(Intermedio 8)** (7,6 g, 26,5 mmol) en dioxano (35 ml). La solución resultante se agitó a 20ºC durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etilo (3,34 g, 67,6%) en forma de un líquido amarillo.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 - 1,30 (3H, m), 1,26 - 1,37 (2H, m), 2,12 (2H, d), 2,65 - 2,72 (2H, m), 2,77 (2H, s), 2,94 - 2,99 (2H, m), 4,21 (2H, c).

Intermedio 10: 4-(Aminometil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

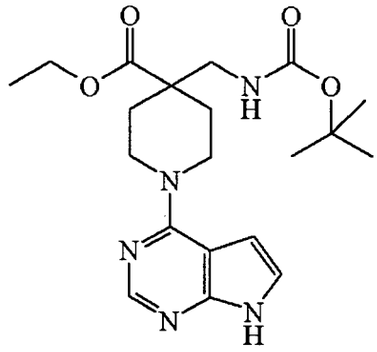


Se añadió *N*-etildiisopropilamina (3,70 ml, 21,26 mmol) a 4-(aminometil)piperidina-4-carboxilato de etilo **(Intermedio 9)** (3,3 g, 17,7 mmol) y 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,72 g, 17,72 mmol) en DMA (35 ml). La solución resultante se agitó a 60ºC durante 18 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(aminometil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (5,08 g, 95%) en forma de un sólido de color beige.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, t), 1,44 - 1,51 (2H, m), 2,04 - 2,07 (2H, m), 2,67 (2H, d), 3,23 - 3,30 (2H, m), 4,15 (2H, c), 4,39 - 4,44 (2H, m), 6,59 (1H, t), 7,16 -7,17 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,67 (1H, s)

EM m/e MH^+ 304.

Intermedio 11: 4-((*terc*-Butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

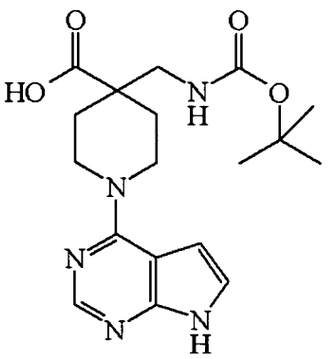


Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (470 mg, 2,15 mmol) a 4-(aminometil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo **(Intermedio 10)** (653 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,300 ml, 2,15 mmol) en DCM (10 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 100% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (468 mg, 53,9%) en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,22 (3H, t), 1,36 - 1,38 (9H, m), 1,42 - 1,49 (2H, m), 2,05 (2H, d), 3,13 (2H, d), 3,20 (2H, t), 4,09 - 4,14 (2H, m), 4,45 (2H, d), 6,58 (1H, d), 6,94 (1H, t), 7,16 (1H, d), 8,13 (1H, d), 11,65 (1H, s).

EM m/e MH^+ 404.

Intermedio 12: Ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico

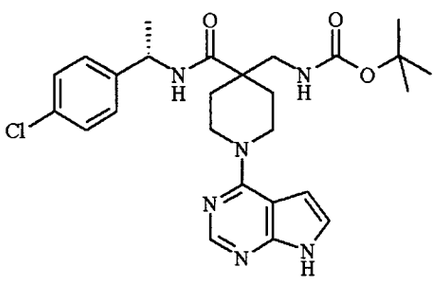


Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,556 g, 13,26 mmol) a 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de etilo **(Intermedio 11)** (1,07 g, 2,65 mmol) en agua (6,25 ml), THF (25 ml) y etanol (25,00 ml). La solución resultante se agitó a 20ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 5 con una solución 1 M de ácido cítrico y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada (25 ml) después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, produciendo el producto deseado ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (0,628 g, 63,1%) en forma de una espuma de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (9H, s), 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,99 - 2,04 (2H, m), 3,14 (2H, d), 3,25 (2H, s), 4,43 - 4,46 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,84 (1H, t), 7,21 (1H, s), 8,16 (1H, s), 11,82 (1H, s).

EM m/e MH^+ 376.

Intermedio 13: (4-(1-(4-Clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo



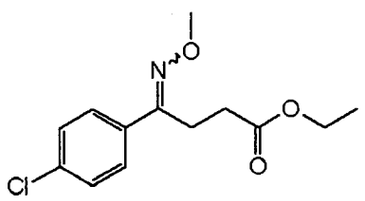
Se añadió en una porción HATU (0,251 g, 0,66 mmol) a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 12)** (0,225 g, 0,6 mmol), (*S*)-1-(4-clorofenil)etanamina

(0,093 g, 0,60 mmol) y DIPEA (0,314 ml, 1,80 mmol) en DMA (10 ml) a 25ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60ºC durante 4 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando metanol. El HATU residual se retiró pasando la solución de metanol a través de una columna de carbonato soportado con sílice. El producto en bruto obtenido de esta manera se evaporó a sequedad, produciendo (4-(1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,257 g, 83%) en forma de una goma incolora. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (9H, s), 1,38 (3H, d), 1,48 - 1,55 (2H, m), 2,17 (2H, d), 3,12 - 3,36 (4H, m), 4,28 - 4,34 (2H, m), 4,95 - 5,03 (1H, m), 6,65 (2H, s), 7,23 -7,24 (1H, m), 7,35 (4H, s), 8,10 (1H, d), 8,18 (1H, s), 11,94 (1H, s).

EM m/e MH^+ 513.

Intermedio 14: 4-(4-Clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoato de etilo

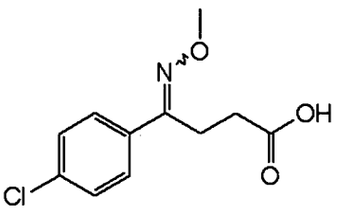


Se agitaron ácido 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoico (2,0 g, 9,41 mmol), clorhidrato de metoxilamina (0,982 g, 11,76 mmol) y carbonato sódico (0,472 ml, 11,29 mmol) en etanol (30 ml) y se calentaron a 80ºC durante 4 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró por evaporación y después se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, eluyendo con TBME al 15% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoato de etilo (1,790 g, 70,6%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,23 (3H, t), 2,53 (2H, t), 3,01 (2H, t), 3,98 (3H, s), 4,11 (2H, c), 7,33 (2H, d), 7,58 (2H, d).

EM m/e MH^+ 270.

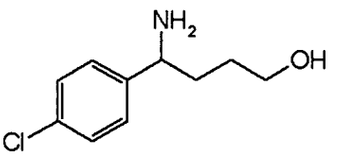
Intermedio 15: Ácido 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoico



Se añadió en una porción hidróxido de litio (0,632 g, 26,40 mmol) a 20ºC a una solución de 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoato de etilo **(Intermedio 14)** (1,78 g, 6,60 mmol) en THF (30 ml) y agua (20 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se acidificó con HCl diluido y se extrajo con TBME (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron, dando ácido 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoico (1,520 g, 95%) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 2,61 (2H, t), 3,01 (2H, t), 3,99 (3H, s), 7,34 (2H, d), 7,58 (2H, d).

Intermedio 16: 4-Amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol



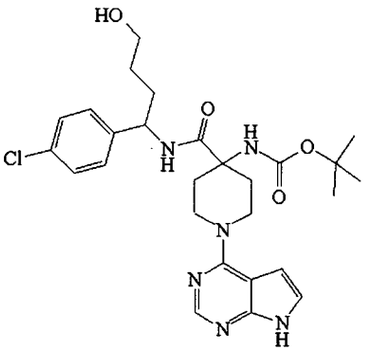
Se enfrió ácido 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoico **(Intermedio 15)** (6,28 g, 26,00 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), en una atmósfera de N_2, en un baño de hielo-metanol y después se trató gota a gota con complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF) (26 ml, 26,00 mmol) durante un periodo de 20 minutos. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 6 horas más. Después de enfriar en hielo-agua, la mezcla se trató gota a gota con agua (6 ml) con agitación durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de evaporar el volumen del disolvente. Después, el residuo se enfrió en hielo-agua y se añadió gota a gota NaOH (ac.) al 50% (6 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó, se calentó a 90ºC durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con Et_2O (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron, dando 4-

amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol (1,100 g, 21,2%) en forma de un aceite viscoso incoloro que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 - 1,84 (4H, m), 2,39 (3H, br. s), 3,57 - 3,67 (2H, m), 3,88 - 3,91 (1H, m), 7,23 (2H, d), 7,30 (2H, d).

EM m/e MH^+ 200.

Intermedio 17: 4-(1-(4-Clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

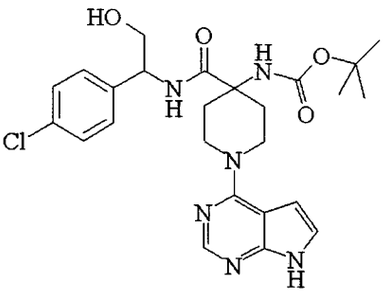


Se añadió en porciones hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (166 mg, 0,44 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (150 mg, 0,42 mmol), 4-amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol **(Intermedio 16)** (83 mg, 0,42 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (0,087 ml, 0,50 mmol) en DMF (2,0 ml) a 20ºC . La solución resultante se agitó a 20ºC durante 3 horas y después se inactivó en agua (10 ml), dando un precipitado de color amarillo pálido. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (152 mg, 67,4%) en forma de un sólido de color crema, que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,40 (11H, s), 1,69 - 1,74 (2H, m), 1,93 - 2,09 (4H, m), 3,38 - 3,43 (2H, m), 3,51 - 3,61 (2H, m), 4,19 - 4,27 (2H, m), 4,38 (1H, s a), 4,76 (1H, c), 6,65 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,20 (1H, m), 7,33 (4H, s), 7,89 (1H, d), 11,78 (1H, s).

EM m/e MH^+ 543.

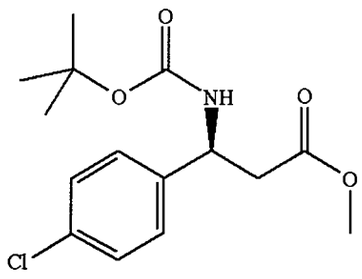
Intermedio 18: 4-(1-(4-Clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (148 mg, 0,39 mmol) a una solución agitada de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (134 mg, 0,37 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (0,077 ml, 0,44 mmol) en NMP (3 ml). La mezcla se trató con 2-amino-2-(4-clorofenil)etanol (70 mg, 0,41 mmol) (nº de CAS® 179811-64-4, véase el documento US 2006/0004045 para la preparación). La solución de color oscuro se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó dos veces con agua y después con salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida usando un gradiente de elución de (metanol al 1%/DCM a metanol al 15%/DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, dando 4-(1-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (152 mg, 80%) en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,42 (9H, s), 1,93 - 2,12 (4H, m), 3,45 - 3,63 (4H, m), 4,22 - 4,33 (2H, m), 4,75 - 4,88 (2H, m), 6,59 - 6,61 (1H, m), 7,14 - 7,24 (2H, m), 7,33 (4H, s), 7,76 (1H, d), 8,14 (1H, s), 11,65 (1H, a, s) m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 515; t_R de HPLC = 1,99 min.

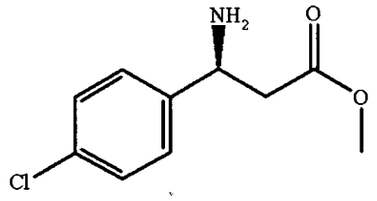
Intermedio 19: 3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo



Se añadió en una porción yodometano (1,038 ml, 16,68 mmol) a ácido (*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (1 g, 3,34 mmol) y carbonato potásico (0,922 g, 6,67 mmol) en DMF (15 ml). La suspensión resultante se agitó a 80ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo (1,340 g, 128%) en forma de un sólido de color naranja.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (9H, s), 2,71 - 2,74 (1H, m), 2,74 - 2,80 (1H, m), 3,57 (3H, s), 4,91 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,49 (1H, d). m/z (IEN-) (M-H)- = 312; t_R de HPLC = 2,57 min.

Intermedio 20: (Clorhidrato de) 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo

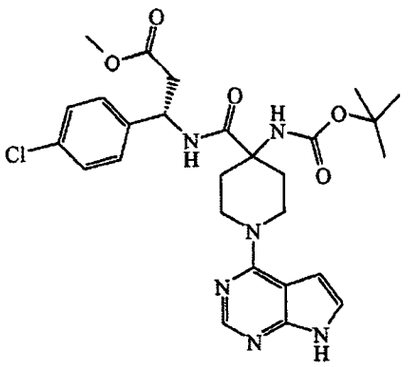


Se añadió en una porción ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano) (4,18 ml, 16,73 mmol) a 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo **(Intermedio 19)** (1,05 g, 3,35 mmol) en DCM (20 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó, dando (clorhidrato de) 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo (0,850 g, 102%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 2,98 - 3,04 (1H, m), 3,16 - 3,21 (1H, m), 3,58 (3H, s), 4,62 -4,66 (1H, m), 7,50 - 7,52 (2H, m), 7,57 - 7,59 (2H, m), 8,66 (3H, s). m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 214; t_R de HPLC = 1,71 min.

Intermedio 21: 3-(4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-

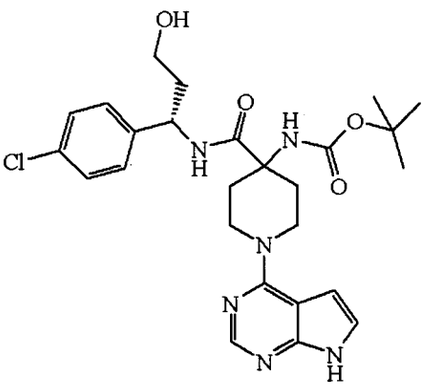
d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo



Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,157 g, 3,04 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (1 g, 2,77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,006 ml, 6,09 mmol) en NMP (10 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 5 minutos. Después, a la solución se le añadió (clorhidrato de) 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo **(Intermedio 20)** (0,692 g, 2,77 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo (1,27 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco.

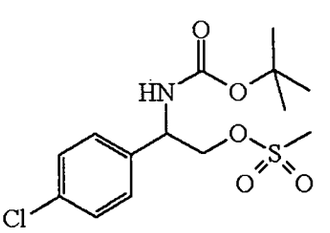
RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,99 (2H, s), 2,04 - 2,07 (2H, m), 2,79 - 2,84 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,60 - 3,66 (1H, m), 3,67 - 3,70 (1H, m), 4,20 (2H, t), 5,20 - 5,26 (1H, m), 6,73 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,27 (1H, t), 7,35 (4H, c), 8,14 (1H, d), 8,21 (1H, s), 11,98 (1H, s). m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 557; t_R de HPLC = 2,12 min.

Intermedio 22: 4-(1-(4-Clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo



Se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (2,280 ml, 2,28 mmol) a 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*S*)-metilo **(Intermedio 21)** (1,27 g, 2,28 mmol) en THF (70 ml) enfriado a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido sódico (2 M) (2 ml) y agua (1 ml). La solución se filtró y se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (100 ml), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,04 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. M/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 529; t_R de HPLC = 2,00 min.

Intermedio 23: Metanosulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,451 ml, 18,74 mmol) a 1-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butilo (4,63 g, 17,04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,23 ml, 35,78 mmol) en DCM (40 ml) y se enfrió a 0ºC durante un periodo de 5 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (100 ml). La fase

orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 0 al 10% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo metanosulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo (3,12 g, 52,3%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (9H, s), 3,17 (3H, s), 4,22 - 4,28 (2H, m), 4,90 (1H, d), 7,40 - 7,46 (4H, m), 7,68 (1H, d). m/z (IEN+) (M-H)- = 348; t_R de HPLC = 2,32 min.

El 1-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butilo usado en la reacción anterior se preparó como se indica a continuación. Se agitó ácido 2-amino-2-(4-clorofenil)acético (12 g, 64,65 mmol) en THF (200 ml) y a la mezcla agitada se le añadió en porciones borohidruro sódico (5,82 g, 153,87 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de yodo (16,41 g, 64,65 mmol) en THF (20 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 15ºC usando un baño de hielo. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (40 ml). Una porción de esta solución se retiró (50 ml) y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLMP sobre sílice usando un gradiente de elución (metanol del 0 al 10%/DCM). El producto deseado, 2-amino-2-(4-clorofenil)etanol (1,318 g, 11,88%), se aisló de esta manera en forma de un sólido incoloro.

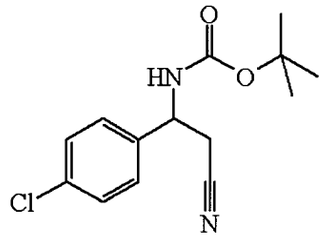
RMN ^{1}H (399,9 MHz, $CDCl_3$) δ 2,00 (3H, a, s), 3,48 - 3,58 (1H, m), 3,68 - 3,76 (1H, m), 4,02 - 4,08 (1H, m), 7,23 - 7,39 (4H, m). m/z (IEN-) (M-H)- = 284,286 ; t_R de HPLC = 2,20 min.

El resto de la solución se trató con trietilamina (18,02 ml, 129,31 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (14,11 g, 64,65 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de repartirse entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CLMP sobre sílice usando un gradiente de elución (de acetato de etilo al 10%/DCM a acetato de etilo al 50%/DCM). El producto deseado, 1-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butilo (7,91 g, 45,0%), se aisló de esta manera en forma de un sólido incoloro. Las fracciones impuras se purificaron de nuevo por CLMP, dando una

segunda extracción (2,41 g, 14%).

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (9H, s), 3,41 - 3,52 (2H, m), 4,42 - 4,58 (1H, m), 4,79 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,37 (2H, d).

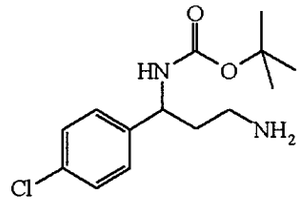
Intermedio 24: 1-(4-Clorofenil)-2-cianoetilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió cianuro sódico (105 mg, 2,14 mmol) a metanosulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo **(Intermedio 23)** (300 mg, 0,86 mmol) en DMF (5 ml) a 20°C. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en agua (10 ml) y se lavó secuencialmente 3 veces con DCM (10 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 0 al 25% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-2-cianoetilcarbamato de *terc*-butilo (209 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 - 1,42 (9H, s), 2,82 -2,89 (2H, m), 4,89 (1H, d), 7,38 - 7,45 (4H, m), 7,76 (1H, d). m/z (IEN+) (M-H)- = 279; t_R de HPLC = 2,42 min.

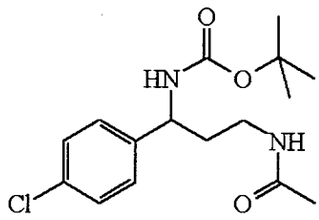
Intermedio 25: 3-Amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (0,712 ml, 0,71 mmol) a 1-(4-clorofenil)-2-cianoetilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 24)** (200 mg, 0,71 mmol) en THF (4 ml) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH (1 M) (1 ml) y la solución se filtró. La solución se diluyó con EtOAc

(20 ml) y se lavó 2 veces con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo 3-amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (203 mg, 100%) en forma de una goma. m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 285; t_R de HPLC = 2,33 min.

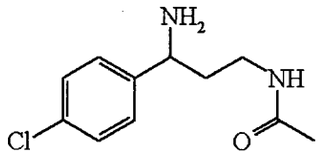
Intermedio 26: 3-Acetamido-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota anhídrido acético (0,084 ml, 0,89 mmol) a 3-amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 25)** (203 mg, 0,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,248 ml, 1,43 mmol) en DCM (5 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (2 M) (10 ml) y agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 2,5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 3-acetamido-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo (142 mg, 61,0%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (9H, s), 1,67- 1,82 (2H, m), 1,79 (3H, s), 2,97 (2H, c), 4,50 (1H, d), 7,32 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,43 - 7,45 (1H, m), 7,79 (1H, s). m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 327; t_R de HPLC = 2,03 min.

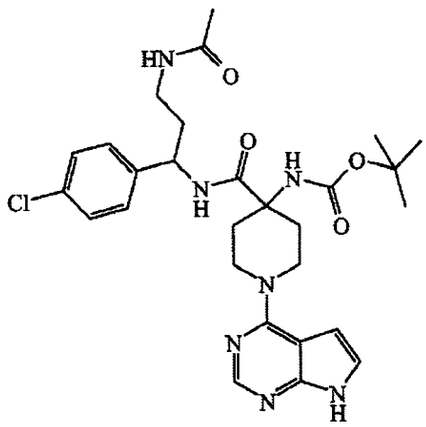
Intermedio 27: *N*-(3-Amino-3-(4-clorofenil)propil)acetamida



Se añadió 3-acetamido-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 26)** (142 mg, 0,43 mmol) a TFA (2 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 40 minutos. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7

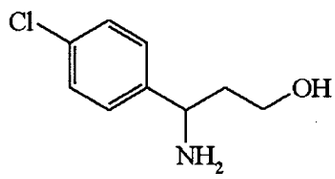
M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo *N*-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)acetamida (39,0 mg, 39,6%) en forma de una goma incolora. m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 227; t_R de HPLC = 1,32 min.

Intermedio 28: 4-(3-Acetamido-1-(4-clorofenil)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (98 mg, 0,26 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (62,2 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,52 mmol) en NMP (2 ml) a 20ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 5 minutos. Después, a la reacción se le añadió *N*-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)acetamida **(Intermedio 27)** (39 mg, 0,17 mmol) en NMP (2 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo 4-(3-acetamido-1-(4-clorofenil)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 570; t_R de HPLC = 1,95 min.

Intermedio 29: 3-Amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol



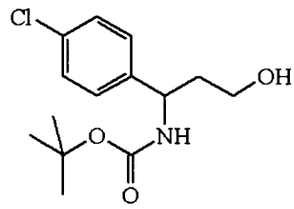
Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (94,0 ml, 93,92 mmol) a una suspensión agitada de ácido 3-amino-3-(4-

clorofenil)propiónico (2,50 g, 12,52 mmol) en THF (75 ml) a 0ºC durante un periodo de 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos y después a 22ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió en porciones a metanol (500 ml). La mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en metanol (250 ml) y se concentró de nuevo (este procedimiento se repitió tres veces). El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaOH 1 N (150 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 x 100 ml) y los extractos se combinaron con la fase orgánica. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (2 x 150 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, produciendo un semisólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución del 5 al 7% de (10:1 de MeOH/NH_3 (ac.) conc.) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (1,320 g, 56,8%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,87 (2H, m), 2,34 (2H, s a), 3,79 (2H, m), 4,13 (1H, t), 7,24 (2H, d), 7,32 (2H, d).

EM m/e MH^+ 169.

Intermedio 30: 1-(4-Clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo

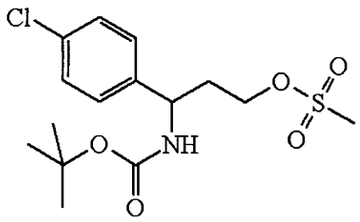


Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,705 g, 3,23 mmol) a 3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol **(Intermedio 29)** (0,500 g, 2,69 mmol) en DCM (30 ml) a 22ºC. La solución resultante se agitó a 22ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 4% de (10:1 de MeOH/NH_3 (ac.) conc.) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo (0,759 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (9H, s), 1,81 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,74 (1H, s a), 3,69 (2H, m), 4,88 (1H, s a), 5,04 (1H, d), 7,23 (2H, d), 7,32 (2H, d).

EM m/e MH- 284, 286.

Intermedio 31: Metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propil

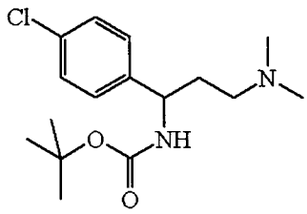


Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,097 ml, 1,25 mmol) a 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 30)** (0,326 g, 1,14 mmol) y trietilamina (0,191 ml, 1,37 mmol) en DCM (15 ml) a 22ºC. La solución resultante se agitó a 22ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 40% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo (0,366 g, 88%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,42 (9H, s), 2,19 (2H, m), 3,01 (3H, s), 4,24 (2H, m), 4,82 (2H, m), 7,22 (2H, d), 7,33 (2H, d).

EM m/e MH- 362, 364.

Intermedio 32: 1-(4-Clorofenil)-3-(dimetilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo



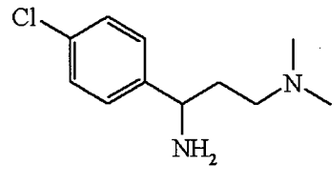
Se disolvieron metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo **(Intermedio 31)** (0,075 g, 0,21 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,015 g, 0,04 mmol) en una solución de dimetilamina en THF (2 M, 5,153 ml, 10,31 mmol) y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 150ºC durante 30 minutos en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La fase

orgánica se filtró a través de un papel de filtro separador de fases y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución del 4 al 8% de (10:1 de MeOH/NH_3 (ac.) conc.) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo (0,054 mg, 84%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (9H, s), 1,80 (1H, s a), 1,94 (1H, m), 2,23 (6H, s), 2,26 (2H, m), 4,71 (1H, s a), 6,16 (1H, s a), 7,21 (2H, d), 7,29 (2H, d).

EM m/e MH^+ 313.

Intermedio 33: 1-(4-Clorofenil)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina

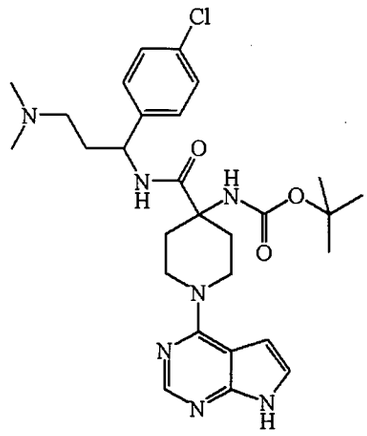


Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,132 ml, 32,61 mmol) se añadió a 1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 32)** (0,051 g, 0,16 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y metanol (2 ml) a 22°C. La solución resultante se agitó a 22°C durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 2 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,032 g, 92%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,72 - 1,85 (2H, m), 2,19 - 2,32 (2H, m), 2,21 (6H, s), 3,99 (1H, t), 7,25 - 7,31 (4H, m).

EM m/e MH^+ 213.

Intermedio 34: 4-(1-(4-Clorofenil)-3-(dimetilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

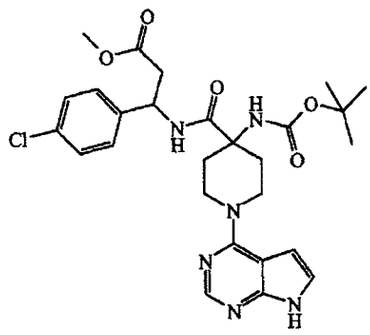


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,044 g, 0,12 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,040 g, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,023 ml, 0,13 mmol) en NMP (5 ml) a 22ºC. La suspensión resultante se agitó a 50ºC durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1-(4-clorofenil)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina **(Intermedio 33)** (0,023 g, 0,11 mmol) en forma de una solución en NMP (2 ml). La mezcla se agitó a 22ºC durante 3 días. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX; el producto deseado se eluyó de la columna usando un 30% de (NH_3 2 M en MeOH) en DCM y las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución del 2 al 6% de (10:1 de MeOH/NH_3 (ac.) conc.) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,047 g, 76%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, DMSO) δ 1,43 (9H, s), 1,82 (2H, m), 1,90 - 2,04 (5H, m), 2,14 (6H, s), 2,16 (2H, m), 3,54 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,86 (1H, dt), 6,61 (1H, dd), 7,09 (1H, s a), 7,17 (1H, dd), 7,33 (4H, s (efecto techo)), 8,14 (1H, s), 8,45 (1H, d), 11,65 (1H, s).

EM m/e MH^+ 556.

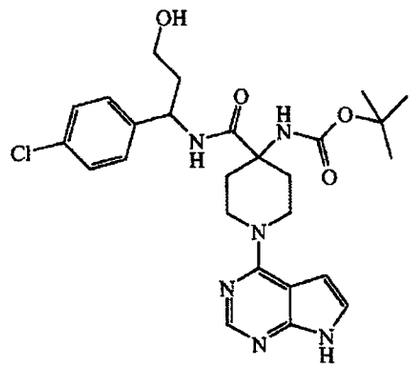
Intermedio 35: 3-(4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo



Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (84 mg, 0,22 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (72,3 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico (50 mg, 0,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,104 ml, 0,60 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) a 20ºC en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micrómetros, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud, caudal de 40 ml/minuto) con mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía carbonato de amonio al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad, produciendo 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo (71,0 mg, 63,8%) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (9H, s), 1,94 - 2,00 (4H, m), 2,79 - 2,86 (2H, dc), 3,54 (3H, s), 3,52 - 3,61 (2H, m), 4,19 (2H, t), 5,22 (1H, c), 6,56 (1H, d), 6,9 (1H sa), 7,13 (1H, d), 7,33 (4H, c), 7,98 (1H, d), 8,12 (1H, s), 11,53 (1H, s). m/z (IEN+) $(M+H)^+$ = 557; t_R de HPLC = 3,18 min.

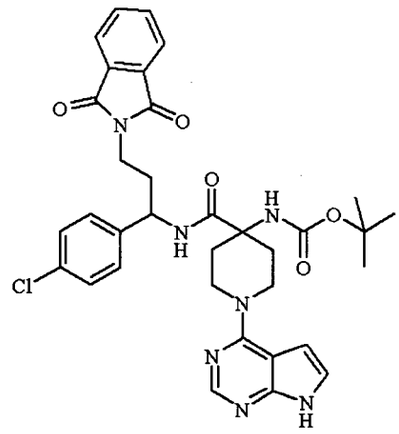
Intermedio 36: 4-(1-(4-Clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió en una porción borohidruro sódico (1,019 g, 26,93 mmol) a una suspensión agitada de 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo **(Intermedio 35)** (1,0 g, 1,80 mmol) disuelto en EtOH (400 ml) en atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó a 20ºC durante 70 horas. Se añadieron unas gotas de agua para inactivar el exceso de hidruro y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua saturada con NaCl. La fase orgánica se secó y se concentró, proporcionando el producto en bruto en forma de cristales de color blanco. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 10% en diclorometano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (286 mg, 30,1%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,41 (9H, s), 1,79 - 1,99 (6H, m), 3,31 - 3,37 (2H, m), 3,51 (2H, m), 4,21 - 4,28 (2H, m), 4,55 (1H, s), 4,90 (1H, c), 6,59 (1H, d), 7,06 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,31 (4H, s), 8,01 (1H, d), 8,12 (1H, s), 11,67 (1H, s). m/z (IEN+) (M-H)- = 529; t_R de HPLC = 2,93 min.

Intermedio 37: 4-(1-(4-Clorofenil)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

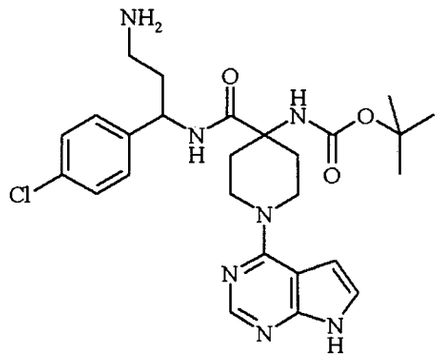


Se añadieron en una porción trifenilfosfina (158 mg) y ftalimida (22,11 mg) a una solución agitada de 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 36)** (53 mg) disuelto en THF (10 ml) y se enfriaron a 0ºC en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,093 ml) a 0ºC en atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó a 0ºC durante 60 minutos y durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión se inactivó con agua. El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 10% en DCM. El disolvente se evaporó a sequedad, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (14,00 mg, 21,23%).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 (9H, s), 2,01 (4H, m), 2,09 (2H, m), 3,58 (4H, m), 4,23 (2H, m), 4,84 (1H, c), 6,60 (1H, d), 7,00 (1H, m), 7,16 (1H, t), 7,27 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,82 (4H, m), 8,12 (1H, d), 8,13 (1H, s), 11,67 (1H, s).

EM m/e MH^+ 658.

Intermedio 38: 4-(3-Amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

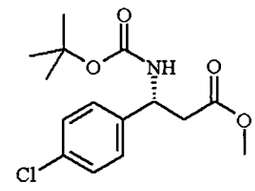


Se añadió hidrazina monohidrato (10,32 µl) a una suspensión agitada de 4-(1-(4-clorofenil)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 37)** (14 mg) en etanol (1,0 ml) en atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase inversa Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micrómetros, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud) y mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía carbonato de amonio al 0,2%) y acetonitrilo como eluyente. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(3-amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un polvo de color blanco (5,00 mg, 44,5%).

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ 1,43 (9H, s), 1,93 (2H, s), 2,19 (4H, m), 2,74 (2H, s) 3,57 (4H, m), 4,39 (2H, t), 5,01 (1H, t), 6,53 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,28 (4H, c), 8,19 (1H, s).

EM m/e MH^+ 528.

Intermedio 39: 3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo



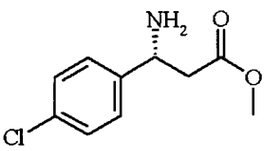
Se añadió en una porción yodometano (0,987 ml, 15,85 mmol) a ácido boc-(*R*)-3-amino-3-(4-cloro-fenil)-propiónico (950 mg, 3,17 mmol) y carbonato potásico (876 mg, 6,34 mmol) en DMF (15 ml). La suspensión resultante se agitó a 80ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó

con EtOAc (25 ml) con agua (25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (990 mg, 100%) en forma de un sólido de color naranja.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,36 (9H, s), 2,67 - 2,70 (1H, m), 2,71 - 2,80 (1H, m), 3,57 (3H, s), 4,91 (1H, d), 7,32 - 7,34 (2H, m), 7,38 - 7,40 (2H, m), 7,49 (1H, d).

EM m/e MH^+ 312; t_R de HPLC = 2,57 min.

Intermedio 40: (Clorhidrato de) 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo

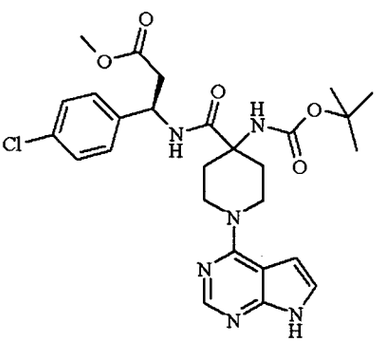


Se añadió en una porción ácido clorhídrico (4,0 M en dioxano) (7,89 ml, 31,55 mmol) a 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo **(Intermedio 39)** (990 mg, 3,16 mmol) en DCM (20 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó, produciendo (clorhidrato de) 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (777 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 2,99 - 3,05 (1H, m), 3,18 - 3,23 (1H, m), 3,58 (3H, d), 4,62 - 4,65 (1H, m), 7,49 - 7,53 (2H, m), 7,57 - 7,61 (2H, m), 8,72 (3H, s).

EM m/e MH^+ 214; t_R de HPLC = 1,71 min.

Intermedio 41: 3-(4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo

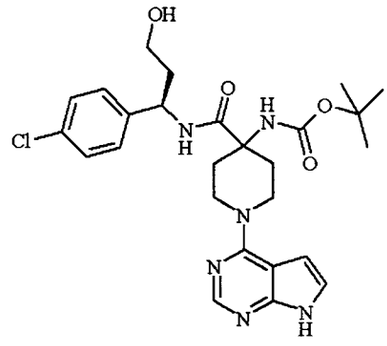


Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,579 g, 1,52 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0,5 g, 1,38 mmol) y DIPEA (0,503 ml, 3,04 mmol) en NMP (5 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 5 minutos. Después, a la solución se le añadió (clorhidrato de) 3-amino-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo **(Intermedio 40)** (0,346 g, 1,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml), agua (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 5% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo (0,800 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (9H, s), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,00 - 2,01 (2H, m), 2,83 (1H, d), 2,85 - 2,87 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,60 (2H, s), 4,21 (2H, s), 5,23 (1H, d), 6,60 - 6,61 (1H, m), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,35 (4H, c), 8,09 - 8,14 (2H, m), 11,65 (1H, s).

EM m/e MH^+ 557; t_R de HPLC = 2,29 min.

Intermedio 42: 4-(1-(4-Clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



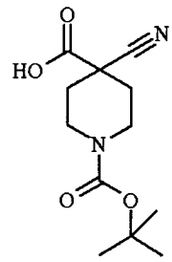
Se añadió gota a gota $LiAlH_4$ (1,398 ml, 1,40 mmol) a 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de (*R*)-metilo **(Intermedio 41)** (779 mg, 1,40 mmol) en THF (40 ml) enfriado a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. La

solución resultante se agitó a 20ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se neutralizó con HCl 2 M. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 10% en DCM. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron, dando 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (160 mg, 21,63%) en forma de un sólido.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 - 1,41 (9H, s), 1,86 - 1,92 (2H, m), 1,94 (2H, d), 2,00 (2H, d), 3,38 (2H, s), 3,53 - 3,55 (2H, m), 4,25 (2H, t), 4,52 (1H, s), 4,91 (1H, d), 6,60 - 6,62 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,16 - 7,18 (1H, m), 7,33 (4H, m), 7,98 - 8,00 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,67 (1H, s).

EM m/e MH^+ 529; t_R de HPLC = 2,01 min.

Intermedio 43: Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico

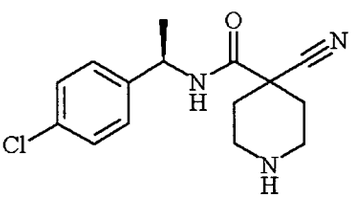


Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 M, 39,0 ml, 77,92 mmol) a una solución agitada de 4-cianopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-etilo **(Intermedio 7)** (5,5 g, 19,48 mmol), en THF (78 ml) a 25ºC. La mezcla resultante se agitó a 25ºC durante 3 horas y se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (150 ml), y se lavó con agua (100 ml). Las fases acuosas se combinaron y después se acidificaron con ácido cítrico (1 N, 200 ml). El producto se extrajo en DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico (4,50 g, 91%). Este material se usó en la siguiente etapas sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (9H, s), 1,87 - 1,97 (2H, m), 2,04 (2H,

d), 3,08 (2H, t), 4,05 (2H, s), 8,23 (1H, s).

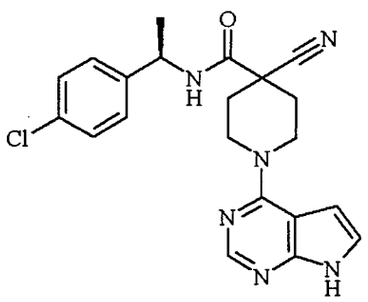
Intermedio 44: (*R*)-*N*-(1-(4-Clorofenil)etil)-4-cianopiperidina-4-carboxamida



Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,255 g, 3,30 mmol) a ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-cianopiperidina-4-carboxílico **(Intermedio 43)** (0,763 g, 3 mmol), (*R*)-1-(4-clorofenil)etanamina (0,462 ml, 3,00 mmol) y DIPEA (1,572 ml, 9,00 mmol) en DMA (20 ml) a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se disolvió de nuevo en DCM (150 ml) y se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso 1 M (50 ml), agua (50 ml) y carbonato ácido sódico saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto obtenido de esta manera se concentró y después se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 0 al 100% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,100 g, 94%) en forma de una goma incolora que solidificó después del secado a alto vacío. Después, este material se disolvió de nuevo en DCM (20,00 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2,311 ml, 30,00 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual el producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*R*)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-4-cianopiperidina-4-carboxamida (0,720 g, 82%) en forma de una goma incolora. Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM m/e MH^+ 292.

Intermedio 45: (*R*)-*N*-(1-(4-Clorofenil)etil)-4-ciano-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

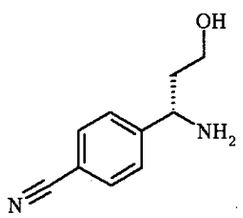


Se añadió DIPEA (1,101 ml, 6,17 mmol) a (*R*)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-4-cianopiperidina-4-carboxamida **(Intermedio 44)** (720 mg, 2,47 mmol) y 6-cloro-7-deazapurina (379 mg, 2,47 mmol) en DMA (50 ml) a 25ºC. La solución resultante se agitó a 90ºC durante 3 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 7 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*R*)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-4-ciano-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (46,2%) en forma de un sólido de color naranja. Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 1,38 (3H, d), 1,94 - 2,09 (3H, m), 2,19 (3H, t), 4,72 (2H, d), 4,92 (1H, dd), 6,61 - 6,72 (1H, m), 7,23 (1H, dd), 7,30 - 7,41 (4H, m), 8,18 (1H, s), 8,77 (1H, d), 11,77 (1H, s).

EM m/e MH^+ 409.

Intermedio 46: (*S*)-4-(1-Amino-3-hidroxipropil)benzonitrilo



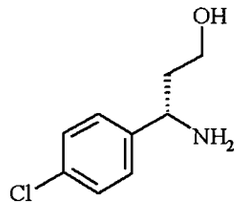
Se añadió en porciones borohidruro sódico (1,039 ml, 29,48 mmol) a 3-amino-3-(4-cianofenil)propanoato de (*S*)-metilo (2,23 g, 10,92 mmol) en metanol (20 ml) a 0ºC durante un periodo de 5 minutos. La solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (75 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por

cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 0 al 8% con amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-(1-amino-3-hidroxipropil)benzonitrilo (0,368 g, 19,13%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,84 - 1,93 (2H, m), 3,77 - 3,80 (2H, m), 4,22 - 4,25 (1H, m), 7,43 (2H, m), 7,63 - 7,66 (2H, m).

EM m/e MH^+ 177.

Intermedio 47: (*S*)-3-Amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol

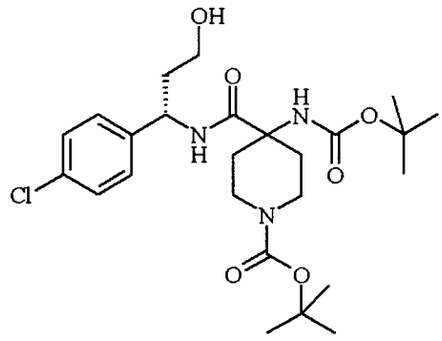


Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (376 ml, 375,69 mmol) a una suspensión agitada de ácido (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propanoico (10 g, 50,09 mmol) en THF (500 ml) a 0ºC durante un periodo de 45 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos y después a 22ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió en porciones a metanol (500 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en metanol (250 ml) y se concentró de nuevo (este procedimiento se repitió tres veces). El residuo se disolvió en DCM (75 ml) y se lavó con NaOH 1 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y los extractos se combinaron con la fase orgánica. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6%/amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (5,76 g, 61,9%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,84 - 1,93 (2H, m), 3,76 - 3,81 (2H, m), 4,13 (1H, t), 7,23 - 7,25 (2H, m), 7,30 - 7,34 (2H, m).

EM m/e MH^+ 186.

Intermedio 48: 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

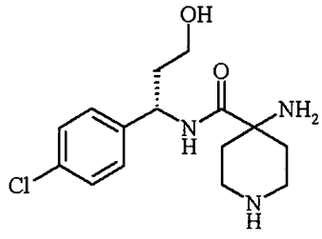


Se añadió en una porción (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol **(Intermedio 47)** (1,09 g, 5,87 mmol) a ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 70)** (2,022 g, 5,87 mmol) y DIPEA (3,08 ml, 17,61 mmol) en DMA (20 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,456 g, 6,46 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se evaporó y después se trituró con éter dietílico, produciendo el 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en bruto (4,66 g, 155%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 (18H, s), 1,71 - 1,92 (6H, m), 3,06 (2H, s), 3,36 (2H, t), 3,54 - 3,65 (2H, m), 4,52 (1H, t), 4,89 (1H, c), 6,89 (1H, s), 7,29 - 7,34 (4H, m).

EM m/e M+Na$^+$ 534.

Intermedio 49: (S)-4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida



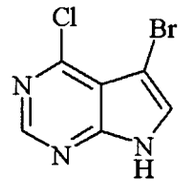
Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (11,72 ml, 46,87 mmol) a 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio**

48) (3 g, 5,86 mmol) en dioxano (30 ml). La solución resultante se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)piperidina-4-carboxamida (1,970 g, 108%) en forma de una goma incolora.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 - 1,28 (2H, m), 1,75 - 1,91 (4H, m), 2,67 - 2,83 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,87 (1H, s), 7,30 - 7,37 (4H, m).

EM m/e MH^+ 312.

Intermedio 50: 5-Bromo-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina

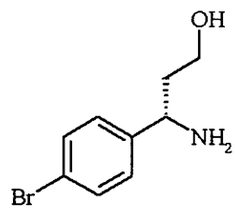


Se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (6,84 g, 38,42 mmol) a 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 32,56 mmol) en DCM seco (125 ml) a 20°C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el sólido de color pardo resultante se trituró con agua, dando un sólido de color púrpura que se recogió por filtración. El sólido en bruto se trituró con MeOH caliente, dando un sólido que se recogió por filtración. La trituración en caliente se repitió, dando 5-bromo-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,23 g, 69,1%) en forma de un sólido de color crema.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (1H, s), 8,63 (1H, s), 12,95 (1H, s)

EM m/e MH^+ 234.

Intermedio 51: (*S*)-3-amino-3-(4-bromofenil)propan-1-ol



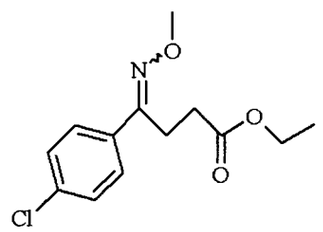
Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (71,7 ml,

71,70 mmol) a una suspensión agitada de ácido (*S*)-3-amino-3-(4-bromofenil)propanoico (3,5 g, 14,34 mmol) en THF (80 ml) a 0ºC durante un periodo de 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos y después a 22ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió en porciones a metanol (250 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en metanol (250 ml) y se concentró de nuevo (este procedimiento se repitió tres veces). El residuo se disolvió en DCM (75 ml) y se lavó con NaOH 1 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y los extractos se combinaron con la fase orgánica. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6%/amoniaco en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-3-amino-3-(4-bromofenil)propan-1-ol (2,160 g, 65,5%) en forma de una goma incolora.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,82 - 1,90 (2H, m), 3,76 - 3,82 (2H, m), 4,12 (1H, t), 7,17 - 7,20 (2H, m), 7,45 - 7,49 (2H, m).

EM m/e MH^+ 230.

Intermedio 52: 4-(4-Clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoato de etilo

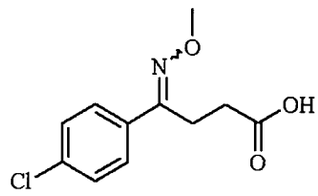


Se agitaron ácido 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoico (10 g, 47,03 mmol), clorhidrato de metoxilamina (4,91 g, 58,79 mmol) y carbonato sódico (5,98 g, 56,44 mmol) en etanol (150 ml) durante 4 h a 80ºC. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de filtrarse. El filtrado se concentró por evaporación y se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida (eluyente EtOAc al 20-50%/*iso*-hexano). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoato de etilo (12,33 g, 97%) en forma de un líquido transparente de color naranja.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO) 1,13-1,17 (3H, t), 2,26-2,50 (2H, t), 2,50-

2,52 (1H, quint.), 2,94-2,98 (2H, t), 3,94 (3H, s), 4,00-4,05 (2H, c), 7,47-7,49 (2H, d), 7,66-7,69 (2H, d).

Intermedio 53: Ácido 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoico

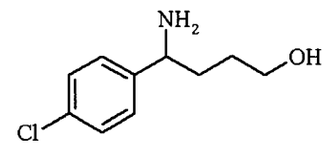


Se añadió hidróxido de litio monohidrato (9,59 g, 228,57 mmol) a 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoato de etilo **(Intermedio 52)** (12,33 g, 45,71 mmol) en agua (25,4 ml), THF (102 ml) y etanol (102 ml). La solución resultante se agitó a 20ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 5 con una solución 1 M de ácido cítrico y después se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada (25 ml) después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, produciendo el producto deseado, ácido 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoico (7,63 g, 69,1%), en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ^1H (400,13 MHz) 2,39-2,43 (2H, t), 2,91-2,95 (2H, t), 3,94 (3H, s), 7,47-7,49 (2H, d), 7,67-7,69 (2H, d), 12,21 (1H, ancho).

EM m/e MH^+ 242.

Intermedio 54: 4-Amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol

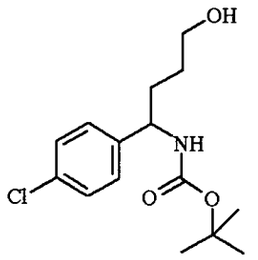


Se enfrió ácido 4-(4-clorofenil)-4-(metoxiimino)butanoico **(Intermedio 53)** (6,43 g, 26,61 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno, en un baño de hielo-metanol. Se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF) (93 ml, 93,12 mmol) durante un periodo de 20 minutos. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después calentó a reflujo durante 6 horas más. Después de enfriar en hielo-agua, la mezcla se trató gota a gota con agua (20 ml) con agitación durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de evaporar el volumen

del disolvente. Después, el residuo se enfrió en hielo-agua y se añadió gota a gota NaOH (ac.) al 50% (20 ml) con agitación. La mezcla resultante se agitó, se calentó a 90ºC durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con Et_2O. Los extractos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida (eluyente amoniaco 7 N al 0-10% en MeOH/DCM) y las fracciones puras se evaporaron, produciendo 4-amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol (3,88 g, 73,0%) en forma de una goma transparente incolora.

RMN ^{1}H (400,13 MHz) 1,25-1,47 (2H, dm), 1,51-1,61 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, t), 3,76-3,79 (1H, t), 7,33-7,38 (4H, m).

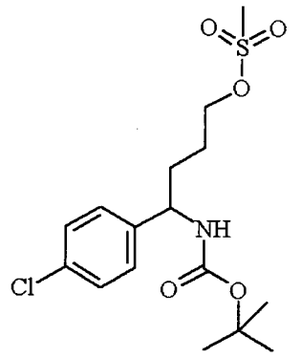
Intermedio 55: 1-(4-Clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió en una porción dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,588 ml, 6,91 mmol) a 4-amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol **(Intermedio 54)** (1,38 g, 6,91 mmol) en DCM (20 ml) a 25ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el aceite en bruto se trituró con isohexano, dando un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío, dando 1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo (1,800 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (9H, s), 1,48 - 1,66 (2H, m), 1,78 - 1,83 (2H, m), 3,63 - 3,68 (2H, m), 4,61 (1H, s), 4,84 (1H, s), 7,21 (2H, m), 7,29 - 7,31 (2H, m).

Intermedio 56: Metanosulfonato de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(4-clorofenil)butil

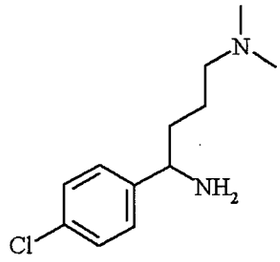


Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,511 ml, 6,60 mmol) a 1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 55)** (1,80 g, 6,00 mmol) y trietilamina (1,004 ml, 7,20 mmol) en DCM (30,0 ml) a 25ºC durante un periodo de 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se suspendió en DCM, se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 20 al 100% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo metanosulfonato de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(4-clorofenil)butilo (2,270 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (9H, s), 1,67 - 1,87 (4H, m), 2,99 (3H, s), 4,23 (2H, t), 4,62 (1H, s), 4,75 (1H, s), 7,20 (2H, d), 7,30 - 7,33 (2H, d).

EM m/e $M+Na^+$ 400.

Intermedio 57: 1-(4-Clorofenil)-N4,N4-dimetilbutano-1,4-diamina



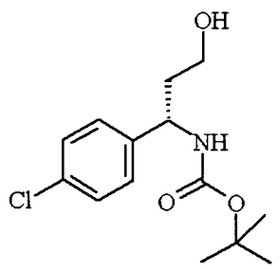
Se disolvieron dimetilamina (84 mg, 1,85 mmol) y metanosulfonato de 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(4-clorofenil)butilo **(Intermedio 56)** (700 mg, 1,85 mmol) en THF (10 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120ºC durante 40 minutos en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

concentró y después se disolvió en DCM (10,00 ml) y TFA (2 ml). La reacción se agitó a 20ºC durante 2 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-N4,N4-dimetilbutano-1,4-diamina (366 mg, 87%) en forma de una goma de color amarillo.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70 - 0,79 (1H, m), 0,82 - 0,91 (1H, m), 0,93 - 1,09 (2H, m), 1,21 (6H, s), 1,64 (2H, t), 3,23 (1H, t), 6,58 - 6,66 (4H, m).

EM m/e MH^+ 227.

Intermedio 58: 1-(4-Clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

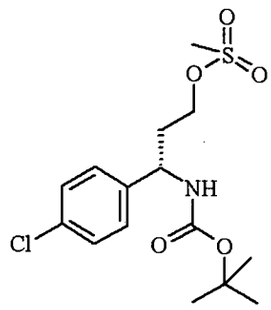


Se añadió en una porción dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,04 ml, 35,01 mmol) a (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol **(Intermedio 47)** (6,5 g, 35,01 mmol) en DCM (200 ml) a 25ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el aceite en bruto se trituró con isohexano, dando un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío, dando 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (9,20 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (9H, s), 1,78 - 1,84 (1H, m), 2,05 (1H, d), 2,74 (1H, s), 3,67 - 3,71 (2H, m), 4,88 (1H, s), 5,04 (1H, d), 7,21 - 7,24 (2H, m), 7,30 - 7,33 (2H, m).

EM m/e $M+Na^+$ 308.

Intermedio 59: Metanosulfonato de (*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo

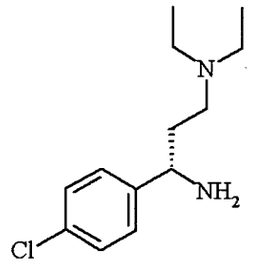


Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,74 ml, 35,41 mmol) a 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo **(Intermedio 58)** (9,2 g, 32,19 mmol) y trietilamina (5,38 ml, 38,63 mmol) en DCM (161 ml) a 25ºC durante un periodo de 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 40 al 100% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo metanosulfonato de (*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo (10,03 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (399,9 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 - 1,48 (9H, m), 2,20 (2H, s), 3,01 (3H, s), 4,19 - 4,29 (2H, m), 4,81 (2H, s), 7,21 - 7,23 (2H, d), 7,32 - 7,35 (2H, d).

EM m/e M+Na$^+$ 386.

Intermedio 60: (*S*)-1-(4-clorofenil)-N3,N3-dietilpropano-1,3-diamina



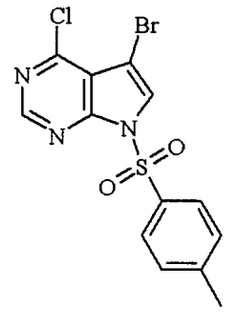
Se disolvieron dietilamina (0,426 ml, 4,12 mmol) y metanosulfonato de (*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo **(Intermedio 59)** (500 mg, 1,37 mmol) en THF (10 ml) y se cerraron herméticamente en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 120ºC durante 50 minutos en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (5 ml). Se añadió TFA (1 ml) y la reacción se agitó a 20ºC durante 1 hora. El producto en bruto se purificó por cromatografía

de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3,5 N/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo (*S*)-1-(4-clorofenil)-N3,N3-dietilpropano-1,3-diamina (119 mg, 36,0%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 1,00 (6H, t), 1,75 - 1,82 (2H, m), 2,40 - 2,54 (6H, m), 3,97 (1H, t), 7,27 - 7,31 (4H, m).

EM m/e MH^+ 241.

Intermedio 61: 5-Bromo-4-cloro-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina

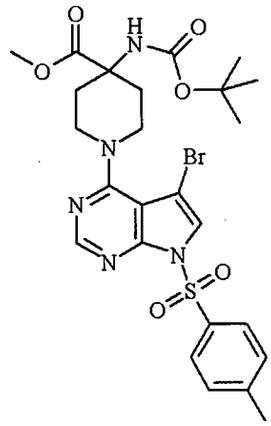


Se recogieron 5-bromo-4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina **(Intermedio 50)** (2 g, 8,60 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,640 g, 8,60 mmol) en acetona (12 ml), se agitaron en atmósfera de nitrógeno y se enfriaron entre -5ºC y 5ºC. A esta solución se le añadió una solución 2,0 M de NaOH (5,50 ml, 10,99 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna a menos de 5ºC. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó bien con acetona, produciendo 5-bromo-4-cloro-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,28 g, 99%) en forma de un sólido de color crema pálido.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 2,38 (3H, s), 7,48 - 7,50 (2H, m), 8,06 - 8,08 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,84 (1H, s).

EM m/e MH^+ 387.

Intermedio 62: 1-(5-bromo-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxilato de metilo

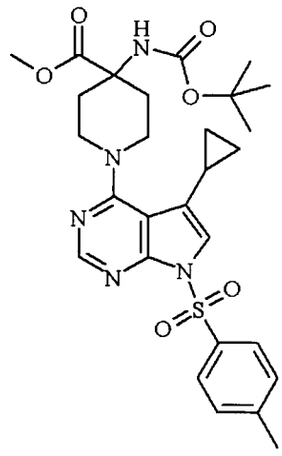


Se añadió trietilamina (3,55 ml, 25,45 mmol) a 5-bromo-4-cloro-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidina **(Intermedio 61)** (3,28 g, 8,48 mmol) y 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxilato de metilo (documento WO 2008075109) (3,07 g, 11,88 mmol) en DMA (50 ml) a 20ºC. La suspensión resultante se agitó a 70ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (75 ml) y salmuera saturada (75 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 30 al 70% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(5-bromo-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxilato de metilo (3,60 g, 69,7%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 (9H, s), 2,03 (2H, s), 2,38 (3H, s), 3,33 - 3,37 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,84 (2H, d), 7,41 (1H, s), 7,46 (2H, d), 8,00 (1H, s), 8,03 (2H, d), 8,40 (1H, s).

EM m/e MH^+ 610.

Intermedio 63: 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-1-(5-ciclopropil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo

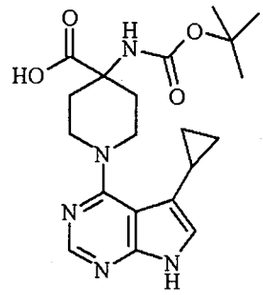


Se recogieron 1-(5-bromo-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxilato de metilo **(Intermedio 62)** (1,1 g, 1,81 mmol), fosfato potásico tribásico (1,343 g, 6,33 mmol), triciclohexil fosfina (0,101 g, 0,36 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,438 g, 4,34 mmol) en tolueno (10 ml) y agua (0,400 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 minutos y después se añadió acetato de paladio (II) (0,041 g, 0,18 mmol). La mezcla se calentó a 75ºC durante 6 horas y después se dejó enfriar y en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de EtOAc del 10 al 30% en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(5-ciclopropil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo (0,447 g, 43,4%) en forma de un sólido de color crema.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, $CDCl_3$) δ 0,72 - 0,76 (2H, m), 0,99 - 1,04 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,90 - 1,94 (1H, m), 2,04 - 2,10 (2H, m), 2,17 - 2,25 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,34 - 3,41 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 - 4,03 (2H, m), 4,76 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,28 (2H, m), 8,03 - 8,05 (2H, m), 8,46 (1H, s).

EM m/e MH^+ 570.

Intermedio 64: Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico

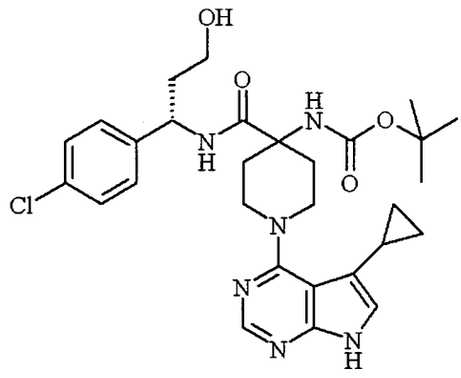


Se añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (5,00 ml) a 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(5-ciclopropil-7-tosil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxilato de metilo **(Intermedio 63)** (780 mg, 1,37 mmol) en THF (10 ml) a 20ºC. La solución resultante se agitó a 40ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la fase acuosa se recogió y se acidificó a pH 4 con una solución 2 M de HCl. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (375 mg, 68,2%) en forma de un sólido de color crema.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,66 - 0,73 (2H, m), 0,88 - 1,00 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,94 - 2,09 (5H, m), 3,41 - 3,53 (2H, m), 3,92 - 4,01 (2H, m), 6,92 (1H, d), 7,18 - 7,22 (1H, m), 8,21 (1H, s), 11,51 (1H, s), 12,29 (1H, s).

EM m/e MH^+ 402.

Intermedio 65: 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo



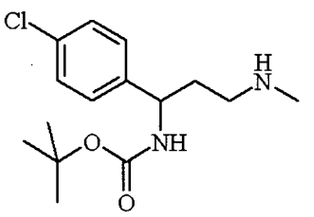
Se añadió en una porción (*S*)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (173

mg, 0,93 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 64)** (375 mg, 0,93 mmol) y DIPEA (0,489 ml, 2,80 mmol) en DMA (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (391 mg, 1,03 mmol) y la solución resultante se agitó a 20ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución de MeOH del 2 al 6% con amoniaco en DCM. Las fracciones se evaporaron, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamoil)-1-(5-ciclopropil-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (420 mg, 79%) en forma de una goma de color amarillo.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO-d_6) δ 0,66 - 0,70 (2H, m), 0,86 - 0,91 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,81 - 2,06 (7H, m), 3,33 - 3,40 (4H, m), 3,90 - 3,94 (2H, m), 4,53 (1H, t), 4,91 - 4,93 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,30 - 7,38 (4H, m), 7,96 (1H, d), 8,20 (1H, s), 11,49 (1H, s).

EM m/e MH^+ 569.

Intermedio 66: 1-(4-Clorofenil)-3-(metilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo



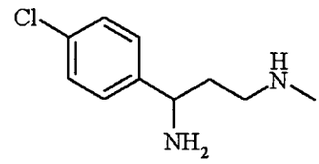
Se burbujeó gas metilamina en una solución de metanosulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo **(Intermedio 31)** (70 mg, 0,19 mmol) en THF (5 ml) a 22ºC durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se cerró herméticamente en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 125ºC durante 30 minutos en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida, gradiente de elución del 4 al 8% de (10:1 de MeOH/NH_3 (ac.) conc.) en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propilcarbamato de

terc-butilo (52 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,41 (9H, s), 1,80 (1H, m a), 1,93 (1H, m a), 2,40 (3H, s), 2,59 (2H, m), 4,73 (1H, s a), 5,94 (1H, s a), 7,21 (2H, d), 7,29 (2H, d).

EM m/e MH^+ 299,5.

Intermedio 67: 1-(4-Clorofenil)-N3-metilpropano-1,3-diamina

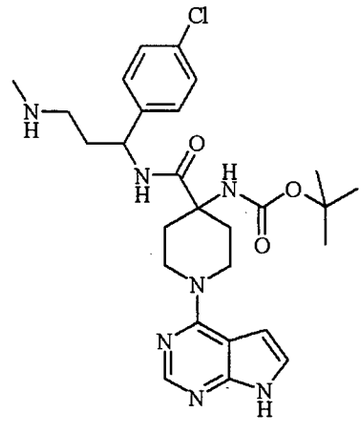


Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 0,50 ml, 2,00 mmol) a 1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propilcarbamato de *terc*-butilo **(Intermedio 66)** (50 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y metanol (2 ml) a 22ºC. La solución resultante se agitó a 22ºC durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 2 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 1-(4-clorofenil)-N3-metilpropano-1,3-diamina (30 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (399,902 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81 (2H, dt), 2,40 (3H, s), 2,58 (2H, m), 4,01 (1H, t), 7,25 - 7,31 (4H, m).

EM m/e MH^+ 199,3.

Intermedio 68: 4-(1-(4-Clorofenil)-3-(metilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

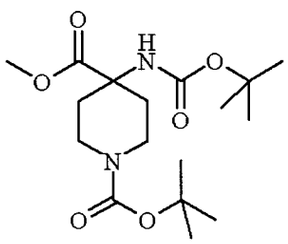


Se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-

tetrametiluronio (44 mg, 0,12 mmol) a ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (40 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,023 ml, 0,13 mmol) en NMP (5 ml) a 22ºC. La suspensión resultante se agitó a 50ºC durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 1-(4-clorofenil)-N3-metilpropano-1,3-diamina **(Intermedio 67)** (22 mg, 0,11 mmol) en forma de una solución en NMP (2 ml) y la mezcla se agitó a 22ºC durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se pasó a través de una columna SCX. La columna se eluyó con agua y metanol para retirar las impurezas, seguido de 30% de (NH_3 2 M en metanol) en DCM para eluir el producto. Las fracciones apropiadas se evaporaron a sequedad, produciendo 4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propilcarbamoil)-1-(7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (10,00 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/e MH^+ 542,5.

Intermedio 69: 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-metilo

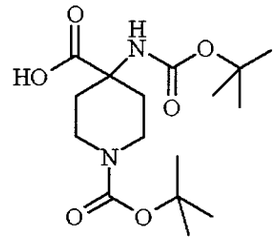


Se disolvió 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxilato de metilo (documento WO 2008075109) (10 g, 38,71 mmol) en DCM (194 ml). A esto se le añadió en porciones dicarbonato de di-*terc*-butilo (10,67 ml, 46,46 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a 25ºC durante 1 hora. El producto en bruto se lavó con bicarbonato sódico saturado (3 x 50 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ antes de evaporarse a sequedad, produciendo 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-metilo (13,6 g, 98%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO) δ 1,39 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,70-1,77 (2H, td), 1,88-1,92 (2H, d), 3,05 (2H, ancho), 3,61 (3H, s), 3,62-3,65 (2H, m), 7,33 (ancho, intercambio).

Intermedio 70: Ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-

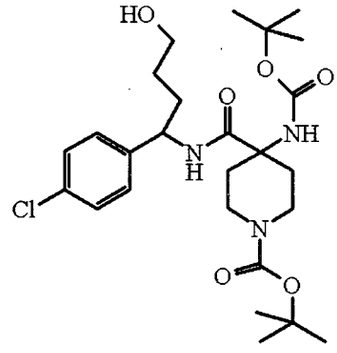
butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxílico



Se añadió hidróxido de litio monohidrato (8,13 g, 193,62 mmol) a 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil-4-metilo **(Intermedio 69)** (13,88 g, 38,72 mmol) en agua (21,51 ml), THF (86 ml) y metanol (86 ml). La solución resultante se agitó a 20ºC durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 5 con una solución 1 M de ácido cítrico, después se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera saturada (50 ml), después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, produciendo el producto deseado, ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxílico (10,36 g, 78%), en forma de un sólido fino de color blanco.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO) δ 1,39 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,68-1,76 (2H, td), 1,89-1,92 (2H, d), 3,03 (2H, ancho), 3,62-3,65 (2H, d), 7,16 (intercambio), 12,36 (intercambio).

Intermedio 71: 4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-4-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



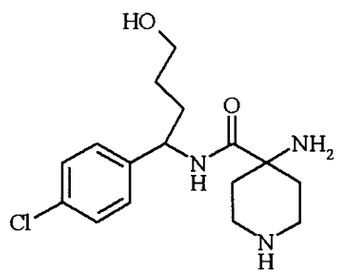
Se añadió en una porción hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (5,24 g, 13,77 mmol) a ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio**

70) (4,31 g, 12,5 mmol), 4-amino-4-(4-clorofenil)butan-1-ol **(Intermedio 16)** (2,5 g, 12,5 mmol) y DIPEA (6,56 ml, 37,6 mmol) en DMA (62,6 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60ºC durante 3 horas y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción en bruto se disolvió en 100 ml de EtOAc, después se basificó con $NaHCO_3$ saturado (150 ml) y la fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. La fracción orgánica se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida (eluyente amoniaco 7 N al 0-10% en MeOH/DCM). Después, las fracciones puras se evaporaron, produciendo 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,06 g, 77%) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ^{1}H (400,13 MHz, DMSO) δ 1,39 (18H, s), 1,42-1,50 (2H, sex), 1,67-1,73 (2H, c), 1,74-1,82 (2H, m), 1,87 (2H, ancho), 3,07 (2H, ancho), 3,34-3,41 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, t), 4,71-4,76 (1H, c), 6,79 (3 x intercambio, ancho), 7,29-7,34 (4H, m), 7,80-7,82 (intercambio, d).

EM m/e MH^+ = 527; t_R de HPLC = 2,48 min.

Intermedio 72: 4-Amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)piperidina-4-carboxamida



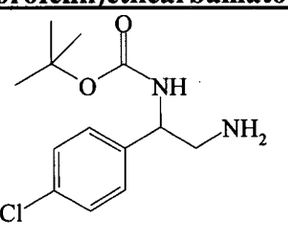
Se agitó 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **(Intermedio 71)** (1,98 g, 3,76 mmol) en THF (18,82 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M (14,11 ml, 56,46 mmol) en dioxano con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía SCX (eluyente amoniaco 7 N al 20%/MeOH en DCM). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, produciendo 4-amino-*N*-(1-(4-clorofenil)-4-hidroxibutil)piperidina-4-carboxamida (1,04 g, 85%), en forma de una goma transparente incolora.

RMN ^{1}H (400,13 MHz) δ 1,16-1,27 (2H, dd), 1,29-1,51 (2H, sept.d), 1,70-

1,76 (2H, c), 1,75-1,89 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,74-2,83 (2H, dc), 3,37-3,39 (2H, m), 4,39 (intercambio, ancho) 4,70-4,76 (1H, c), 7,32-7,35 (2H, d), 7,36-7,39 (2H, d), 8,25-8,27 (intercambio, d).

EM m/e MH^+ = 326; t_R de HPLC = 1,70 min.

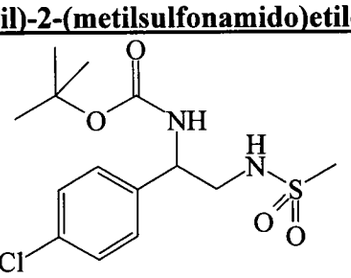
Intermedio 73: 2-amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butiloF



Una solución de metanosulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo (**Intermedio 23**) (535 mg, 1.53 mmol) en DMF (8 mL) se trató con azida de sodio (199 mg, 3.06 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta que el volumen final fue de aproximadamente 5 mL. Se agregaron etanol (20 mL) y paladio al 10% sobre carbón (75 mg, 0.07 mmol). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión y temperatura ambientes durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo como una goma (410 mg, 99%).

MS m/e MH^+ = 271

Intermedio 74: 1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etilcarbamato de *tert*-butilo



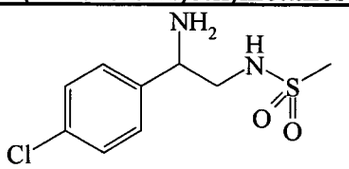
Una solución de 2-amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 73**) (220 mg, 0.81 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.281 mL, 1.63 mmol) en THF (5 mL) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0.075 mL, 0.98 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó entre DCM y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice usando elución por gradiente

(10% de acetato de etilo/DCM a 30% de acetato de etilo/DCM). El producto deseado, 1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etilcarbamato de *tert*-butilo, se aisló así como un sólido incoloro (154 mg, 54.3%).

RMN ^{1H}(399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.38 - 3.52 (2H, m), 4.68 - 4.84 (2H, m), 5.20 - 5.28 (1H, m), 7.23 (2H, d), 7.35 (2H, d)

MS m/e (M-H)- = 347

Intermedio 75: N-(2-amino-2-(4-clorofenil)etil)metanosulfonamida

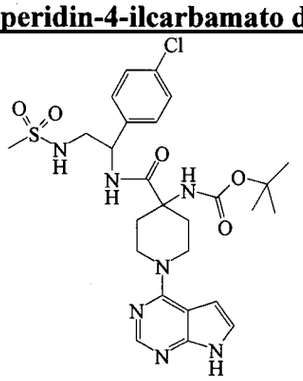


Se trató 1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 74)** (151 mg, 0.43 mmol) con ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El residuo se cargó en la columna en metanol y se lavó con metanol. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir N-(2-amino-2-(4-clorofenil)etil)metanosulfonamida (93 mg, 86%) como un sólido cristalino incoloro.

RMN ^{1H}(399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 2.89 (3H, s), 3.17 (1H, dd), 3.33 (1H, dd), 4.12 (1H, dd), 4.74 (1H, s. ancho), 7.29 (2H, d), 7.34 (2H, d)

MS m/e (M-H)- = 247

Intermedio 76: 4-(1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



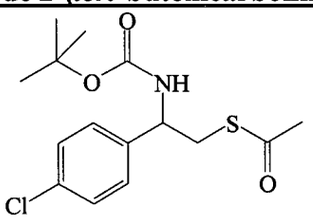
Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (88 mg, 0.23 mmol) a una solución en agitación de ácido 4-(*tert*-

butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (79 mg, 0.22 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.046 mL, 0.26 mmol) en NMP (3 mL). La mezcla se trató con N-(2-amino-2-(4-clorofenil)etil)metanosulfonamida **(Intermedio 75)** (60 mg, 0.24 mmol). La solución se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua. La solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice usando elución por gradiente (1% de metanol/DCM a 15% de metanol/DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron para dar 4-(1-(4-clorofenil)-2-(metilsulfonamido)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (103 mg, 79%) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (9H, s), 2.00 (4H, s. ancho), 2.81 (3H, s), 3.52 - 3.69 (2H, m), 4.18 - 4.27 (2H, m), 4.96 (1H, q), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s. ancho), 7.10 - 7.22 (2H, m), 7.37 (4H, s), 8.01 (1H, d), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, s)

MS m/e MH^+ = 592

Intermedio 77: etanotioato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo

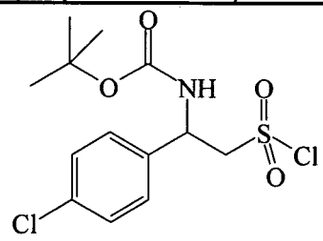


Una solución de metanosulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo **(Intermedio 23)** (600 mg, 1.72 mmol) en DMF (10 mL) se trató con tioacetato de potasio (392 mg, 3.43 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en sílice usando elución por gradiente (10% de acetato de etilo/isohexano a 20% de acetato de etilo/isohexano). El producto deseado, etanotioato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo (509 mg, 90%), se aisló así como un sólido cristalino de color crema.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 2.35 (3H, s), 3.15 - 3.28 (2H, m), 4.78 (1H, s. ancho), 5.07 (1H, s. ancho), 7.24 (2H, d), 7.31 (2H, d)

MS m/e (M-H-CH_3CO)- = 286

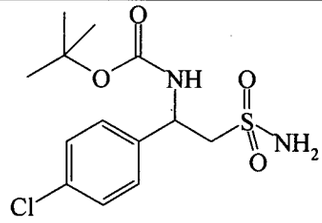
Intermedio 78: 1-(4-clorofenil)-2-(clorosulfonil)etilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó N-clorosuccinimida (819 mg, 6.14 mmol) a una solución de ácido clorhídrico 2 M (0.8 mL) en acetonitrilo (10 mL). El matraz de reacción se enfrió con un baño de hielo hasta 10 °C y se agregó etanotioato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etilo **(Intermedio 77)** (506 mg, 1.53 mmol) en porciones. La mezcla se calentó durante el agregado y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se obtuvo así 1-(4-clorofenil)-2-(clorosulfonil)etilcarbamato de *tert*-butilo (602 mg, cuant.) como un sólido incoloro.

RMN ^{1H}(399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44 (9H, s), 2.77 (1H, s), 4.06 (1H, dd), 4.36 (1H, s. ancho), 5.15 - 5.23 (1H, m), 5.29 - 5.37 (1H, m), 7.29 (2H, d), 7.38 (2H, d)

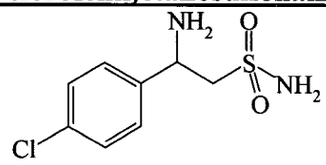
Intermedio 79: 1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó amoníaco (1.5 mL, 31.50 mmol) a una suspensión de 1-(4-clorofenil)-2-(clorosulfonilo)etilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 78)** (0.542 g, 1.53 mmol) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La solución orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en sílice usando elución por gradiente (10% de acetato de etilo/DCM a 30% de acetato de etilo/DCM). El producto deseado, 1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletilcarbamato de *tert*-butilo (0.351 g, 68.5%), se aisló así como un sólido incoloro.

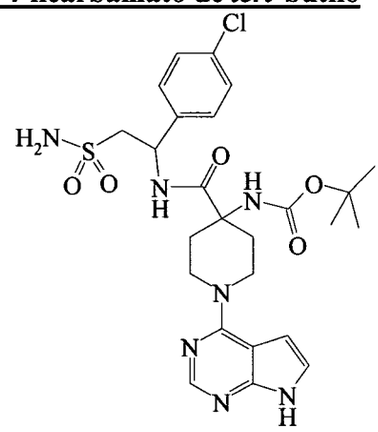
RMN ^{1H}(399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 (9H, s), 3.21 - 3.28 (1H, m), 3.47 - 3.56 (1H, m), 5.02 (1H, s. ancho), 6.88 (2H, s), 7.35 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.49 - 7.60 (1H, m) MS m/e (M-H-)- = 333

Intermedio 80: 2-amino-2-(4-clorofenil)etanosulfonamida



Se trató 1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 79)** (325 mg, 0.97 mmol) con ácido trifluoroacético (8 mL). La solución resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. La columna se lavó con metanol y el producto deseado se eluyó usando amoníaco en metanol (2 M) y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 2-amino-2-(4-clorofenil)etanosulfonamida (221 mg, 97%) como un sólido casi incoloro.
RMN ^{1H}(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 3.13 - 3.25 (2H, m), 4.39 (1H, dd), 7.35 - 7.48 (4H, m) MS m/e (M-H-)- = 233

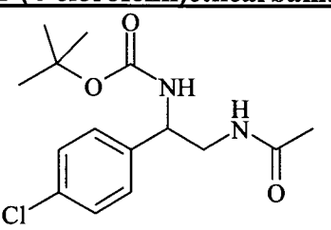
Intermedio 81: 4-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (128 mg, 0.34 mmol) a una solución en agitación de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (115 mg, 0.32 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.066 mL, 0.38 mmol) en

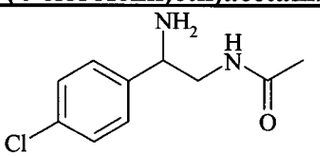
NMP (2.5 mL). La mezcla se trató con 2-amino-2-(4-clorofenil)etanosulfonamida **(Intermedio 80)** (75 mg, 0.32 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua (5 mL) y el precipitado incoloro resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y después acetonitrilo para dar 4-(1-(4-clorofenil)-2-sulfamoiletilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (157 mg, 85%) como un sólido incoloro.
RMN ^{1H}(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.90 - 2.10 (4H, m), 3.35 - 3.39 (1H, m), 3.51 - 3.59 (1H, m), 3.62 - 3.71 (2H, m), 4.12 - 4.26 (2H, m), 5.30 - 5.39 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.82 (2H, s), 7.09 - 7.18 (2H, m), 7.30 - 7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, d), 11.65 (1H, s)
MS m/e MH^+ = 578

Intermedio 82: 2-acetamido-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo



Una solución de 2-amino-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 73**) (0,208 g, 0,77 mmol) y N-etildiisopropilamina (0,266 mL, 1,54 mmol) en THF (5 mL) se trató con anhídrido acético (0,102 mL, 1,08 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó entre DCM y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en sílice usando elución por gradiente (10% de acetato de etilo/DCM a 40% de acetato de etilo/DCM). El producto deseado, 2-acetamido-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (0.151 g, 62.7%), se aisló así como un sólido incoloro.
RMN ^{1H}(399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (9H, s), 1.98 (3H, s), 3.46 - 3.67 (2H, m), 4.74 (1H, s. ancho), 4.97 - 5.56 (1H, m), 5.89 (1H, s. ancho), 7.22 (2H, d), 7.32 (2H, d)
MS m/e MH^+ = 313

Intermedio 83: N-(2-amino-2-(4-clorofenil)etil)acetamida

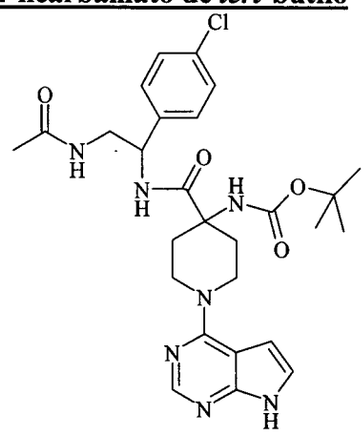


Se trató 2-acetamido-1-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 82)** (148 mg, 0.47 mmol) con ácido trifluoroacético (2 mL). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El residuo se cargó en la columna en metanol y se lavó con metanol. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco 2 M en metanol y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir N-(2-amino-2-(4-clorofenil)etil)acetamida (98 mg, 97%) como un sólido cristalino de color amarillo pálido.

RMN ^1H(399.9 MHz, $CDCl_3$) δ 1.61 (2H, s. ancho), 1.97 (3H, s), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.44 - 3.52 (1H, m), 4.05 - 4.11 (1H, m), 5.78 (1H, s. ancho), 7.28 - 7.36 (4H, m)

MS m/e MH^+ = 213

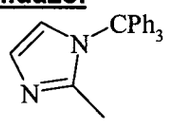
Intermedio 84: 4-(2-acetamido-1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (89 mg, 0.23 mmol) a una solución en agitación de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (80 mg, 0.22 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.046 mL, 0.27 mmol) en NMP (3 mL). La mezcla se trató con N-(2-amino-2-(4-clorofenil)etil)acetamida **(Intermedio 83)** (52 mg, 0.24 mmol). La solución se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. La mezcla se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua. La solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita en sílice usando elución por gradiente (1% de metanol/DCM a 15% de metanol/DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron para dar 4-(2-acetamido-1-(4-clorofenil)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-

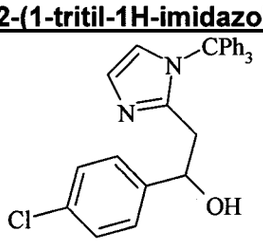
ilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 81%) como un sólido incoloro.
RMN ^1H(399.9 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (9H, s), 1.78 (3H, s), 1.98 (4H, s. ancho), 3.36 - 3.43 (1H, m), 3.50 - 3.68 (2H, m), 4.18 - 4.28 (2H, m), 4.85 - 4.93 (1H, m), 6.58 - 6.61 (1H, m), 7.14 - 7.23 (2H, m), 7.30 - 7.37 (4H, m), 7.84 (1H, s. ancho), 8.12 - 8.17 (2H, m), 11.65 (1H, s. ancho)
MS m/e MH^+ = 556.

Intermedio 85: 2-metil-1-tritil-1H-imidazol



Se agregó gota a gota trietilamina (11.54 mL, 82.82 mmol) a 2-metil-1H-imidazol (4.0 g, 48.72 mmol) y clorotrifenilmetano (14.94 g, 53.59 mmol) en acetonitrilo (120 mL) a temperatura ambiente en un período de 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron agua (120 mL) e i-hexano (12 mL) y la suspensión espesa se agitó durante 30 minutos antes de filtrar. El sodio filtrado se lavó con agua (3 x 15 mL) y se secó al vacío para producir 2-metil-1-tritil-1H-imidazol (15.41 g, 97%) como un sólido color crema que se usó sin purificación adicional.
RMN ^1H(399.902 MHz, CDCl3) δ 1.65 (3H, s), 6.70 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.11 - 7.16 (6H, m), 7.29 - 7.35 (9H, m);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 325; HPLC tR = 2.88 min.

Intermedio 86: 1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanol



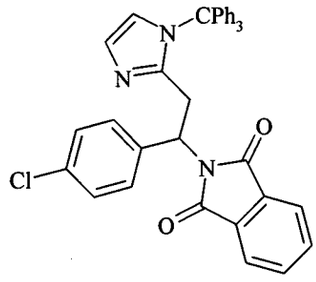
Se agregó gota a gota butillitio (1.6 M en hexanos) (4.24 mL, 6.78 mmol) a 2-metil-1-tritil-1H-imidazol **(Intermedio 85)** (2.0 g, 6.16 mmol) en THF (30 mL) y se enfrió hasta -78 °C en un período de 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se le agregó gota a gota una solución de 4-clorobenzaldehído (0.867 g, 6.16 mmol) en THF (10 mL). Se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta 0 °C, después se detuvo con NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con TBME (2 veces). Los extractos

combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en $MgSO_4$, se concentraron por evaporación y después se purificaron mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con elución por gradiente de 20 a 30% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanol (1.810 g, 63.1%) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 2.05 (2H, d), 4.59 - 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.96 - 7.02 (9H, m), 7.26 (2H, d), 7.37 - 7.40 (9H, m);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 465; HPLC tR = 3,54 min.

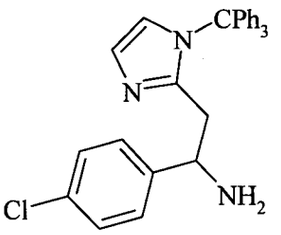
Intermedio 87: 2-(1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etil)isoindolina-1,3-diona



Se agregó en porciones azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.808 g, 3.51 mmol) a 1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanol **(Intermedio 86)** (1.36 g, 2.92 mmol), ftalimida (0.473 g, 3.22 mmol) y trifenilfosfina (0.921 g, 3.51 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente en un período de 15 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, después se concentró por evaporación y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 20 a 40% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 2-(1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etil)isoindolina-1,3-diona (1.78 g, 102%) como una espuma incolora.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 594; HPLC tR = 2.80 min.

Intermedio 88: 1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanamina

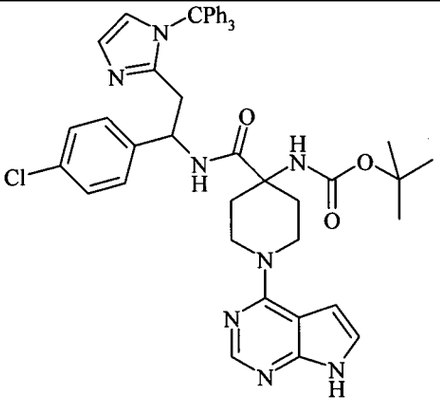


2-(1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etil)isoindolina-1,3-diona **(Intermedio 87)** (1.78 g, 3.00 mmol) e hidrato de hidrazina (0.204 mL, 4.19 mmol) en metanol (30 mL) se calentaron a reflujo durante 3 horas. La solución transparente resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante toda la noche y después se filtró. El filtrado se aplicó a un cartucho SCX de 20 g y se eluyó con metanol seguido de NH_3 (MeOH) 2 N. Los fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron por evaporación y después se purificaron mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 2 a 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanamina (0.942 g, 67,8%) como un sólido incoloro.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, CDCl3) δ 2.16 (2H, d), 4.01 (1H, t), 6.74 (1H, d), 6.90 (2H, d), 6.99 (1H, d), 7.08 - 7.13 (7H, m), 7.29 - 7.32 (10H, m);

m/z (ESI+) (M+H)+ = 464; HPLC tR = 3.13 min.

Intermedio 89: 4-(1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



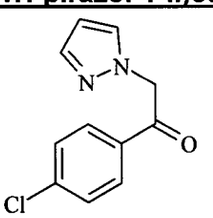
Se agregó en porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (166 mg, 0.44 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (150 mg, 0.42 mmol), 1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etanamina **(Intermedio 88)** (193 mg, 0.42 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.087 mL, 0.50 mmol) en DMF (2.0 mL) a temperatura

ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se enfrió rápidamente en agua (10 mL) para dar un precipitado color amarillo pálido. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 4-(1-(4-clorofenil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (320 mg, 95%) como un sólido color crema, que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 2.05 - 2.29 (6H, m), 3.56 - 3.61 (2H, m), 4.35 - 4.42 (2H, m), 5.33 (1H, s), 6.50 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.93 (2H, d), 6.97 - 7.01 (7H, m), 7.13 (2H, d), 7.26 - 7.35 (10H, m), 8.27 (1H, s), 9.25 (1H, s. ancho), 10.22 (1H, br s).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 807; HPLC tR = 2.28 min.

Intermedio 90: 1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona



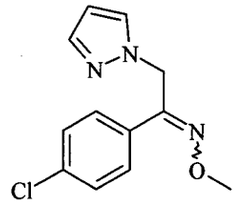
Se disolvió una solución de pirazol (3.40 g, 49.98 mmol) y 2-bromo-4'-cloroacetofenona (11.44 g, 49 mmol) en DME (70 mL) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 5 días. Se agregó éter dietílico y el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío durante toda la noche para dar el producto crudo, 8.842 g de cristales puros blancos. Se agregó amoníaco acuoso concentrado (30%; 36 ml) a una suspensión de 8.76 g del producto crudo en 7 ml de agua. La reacción se agitó durante 40 minutos después de lo cual los cristales amarillos se filtraron, se lavaron con poca agua y se secaron al vacío para producir 1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona (5.04 g, 22.84 mmol, 46.6%) como un sólido amarillo pálido. La reextracción de los lavados dio más producto. Éste se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de acetato de etilo en diclorometano. El solvente se evaporó hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona (2.78 g, 12.60 mmol, 25.7%) como un sólido cristalino incoloro.

RMN & MS = EN00228-12-01

m/z (ESI+) (M+H)+ = 221.

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 5.83 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.66 (2H, d), 7.73 (1H, d), 8.04 (2H, d)

Intermedio 91: (Z) y (E)-1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona O-metil oxima



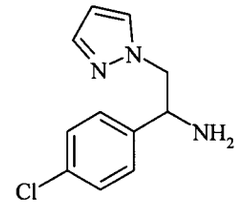
Se agregó clorhidrato de metoxilamina (0.668 g, 8.00 mmol), a una solución en agitación de 1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona **(Intermedio 90)** (1.103 g, 5 mmol), a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La piridina se evaporó al vacío y el sólido residual se trituró con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50-100 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para producir (Z) y (E)-1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona O-metil oxima (1.080 g, 87%) como un sólido de color amarillo oscuro.

RMN & MS = EN00228-18-01

m/z (ESI+) (M+H)+ = 250.

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 3.99 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.19 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.42 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.71 (1H, d)

Intermedio 92: 1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanamina

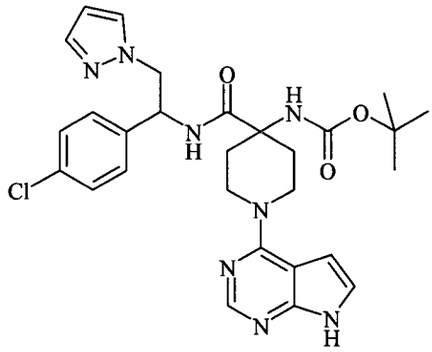


Se agregó complejo borano-tetrahidrofurano (15.00 mL, 15.00 mmol) a una solución en agitación de (Z) y (E)-1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona O-metil oxima **(Intermedio 91)** (0.749 g, 3 mmol) disueltas en THF (30 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se agregó agua (25 ml) con cuidado seguido de NaOH al 20% (25 ml). La mezcla bifásica resultante se calentó a reflujo durante toda la noche con agitación magnética vigorosa y se dejó enfriar. Se agregó éter dietílico y se separaron las capas. Después se extrajo la capa orgánica con éter dietílico y se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo (741 mg, 55%). Éste se usó directamente en la reacción siguiente.

RMN = EN00228-27-01

RMN ^{1}H(500 MHz, CDCl3) δ 4.23 (1H, dd), 4.42 (1H, dd), 4.61 (1H, dd), 6.54 (1H, dd), 7.14 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.88 (1H, d)

Intermedio 93: 4-(1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



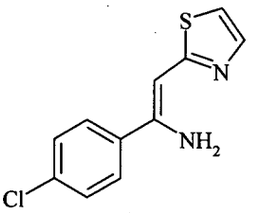
Se agregó HATU (0.209 g, 0.55 mmol) en una porción a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0.181 g, 0.50 mmol), 1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etanamina **(Intermedio 92)** (0.202 g, 0.5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.174 mL, 1.00 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (3.0 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa usando una columna de fase reversa Waters X-Bridge (C-18, sílice de 5 micras, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud, velocidad de flujo de 40 ml/minuto) y mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 0.2% de carbonato de amonio) y acetonitrilo como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron hasta sequedad para producir 4-(1-(4-clorofenil)-2-(1H-pirazol-1-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.216 g, 76%) como un sólido cristalino de color blanco.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 565.

RMN = EN00228-28-01

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.40 (9H, s), 1.72 (1H, m), 1.87 (2H, m), 2.00 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.38 (1H, dd), 4.74 (1H, dd), 5.30 (1H, dt), 6.14 (1H, dd), 6.57 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.29 (4H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d), 11.67 (1H, s)

Intermedio 94: (Z)-1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etenamina



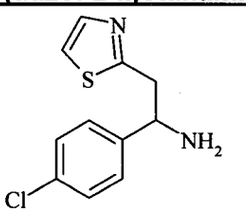
Se agregó gota a gota una solución 2.5 M de N-butillitio (8.00 mL, 20.00 mmol) en hexanos a 2-metiltiazol (1.983 g, 20 mmol) y se disolvió en THF (35.00 mL) en un período de 5 minutos en atmósfera de argón a -70 °C. La suspensión espesa resultante de color amarillo pálido se agitó a -70 °C durante 2.5 horas. Se agregó gota a gota 4-clorobenzonitrilo (2.75 g, 20.00 mmol) en THF (35.00 mL) a la suspensión, la cual se agitó a -70 °C durante 90 minutos después de finalizar el agregado. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzará la temperatura ambiente en agitación y en la oscuridad. El crudo se concentró hasta sequedad y se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua, se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en gel de sílice eluyendo con 10 a 100% de acetato de etilo en diclorometano. El solvente se evaporó hasta sequedad para producir (Z)-1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etenamina (1.466 g, 31.0%) como un sólido de color amarillo pálido.

RMN & MS = EN00228-45-01

m/z (ESI+) (M+H)+ = 237

RMN ^{1}H(500 MHz, CDCl3) δ 5.72 (1H, s), 6.54 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.38 (d, 2H), 7.55 (2H, d), 7.68 (1H, d)

Intermedio 95: 1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etanamina



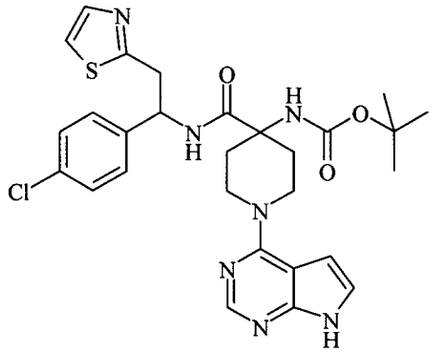
Una solución 2 N de ácido clorhídrico en MeOH a temperatura ambiente, se agregó gota a gota a (Z)-1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etenamina **(Intermedio 94)** (1.45 g, 6.13 mmol) y trazas de verde de bromocresol disuelto en MeOH (45 mL) hasta que la solución pasó de azul oscuro a anaranjado. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.481 g, 7.66 mmol) en una porción a la solución en agitación y el color anaranjado se mantuvo agregando gota a gota la solución 2 N de ácido clorhídrico en metanol a temperatura ambiente. Después de 1 h de agitación, el solvente se eliminó al vacío, el

crudo se tomó en agua, el pH se ajustó a alrededor de 2 agregando unas pocas gotas de la solución 2 N de ácido clorhídrico en metanol. La fase acuosa se lavó con éter dietílico dos veces, después el pH se ajustó a 14 agregando una solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio y la fase acuosa básica se extrajo con éter dietílico dos veces. Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron para producir 1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etanamina (1.310 g, 90%) como un aceite incoloro.

RMN = EN00228-47-01

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 2.10 (2H, m), 3.22 (1H, dd), 3.26 (1H, dd), 4.22 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.51 (1H, d), 7.66 (1H, d)

Intermedio 96: 4-(1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



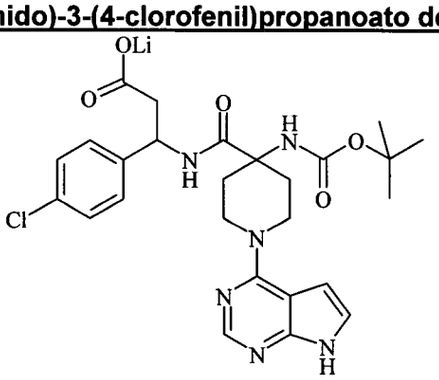
Se agregó HATU (0.418 g, 1.10 mmol) en una porción a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (0.361 g, 1.0 mmol), 1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etanamina **(Intermedio 95)** (0.318 g, 1.00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.348 mL, 2.00 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (5.0 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante toda la noche. Se agregó Et_2O para precipitar el producto crudo, que se filtró, se lavó abundantemente con Et_2O y se secó al vacío para dar 4-(1-(4-clorofenil)-2-(tiazol-2-il)etilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0.550 g, 94%).

RMN & MS = EN00228-48-01

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.23 (9H, s), 1.74 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.00 (1H, m), 3.10 (2H, dd), 3.52 (1H, m), 3.58 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, m), 5.29 (1H, dt), 6.57 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.54 (1H), d), 7.69 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.47 (1H, d), 11.68 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)+ = 582

Intermedio 97: 3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de litio



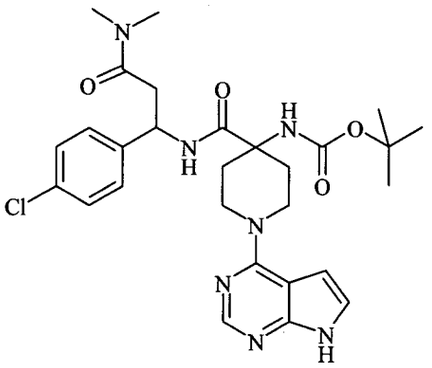
Se agregó hidróxido de litio (1.436 mL, 2.87 mmol) 2 N en agua a una suspensión en agitación de 3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de metilo **(Intermedio 35)** (400 mg, 0.72 mmol) en THF (40 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante entró rápidamente en solución y después se agitó a TA durante toda la noche. A la mañana siguiente se había formado un precipitado blanco. Éste se filtró y se secó al vacío para dar 3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de litio (396 mg, 100%).

RMN & MS = EN00228-39-01

RMN ^{1}H(500 MHz, DMSO-d6) δ 1.41 (9H, s), 1.89 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.27 (2H, m), 3.30 (2H, m parcialmente encubierto por H_2O), 4.33 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.22 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.58 (1H, m), 8.10 (1H, s), 10.02 (1H, s);

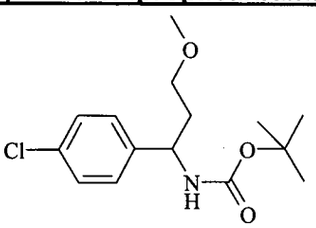
m/z (ESI-) (M-Li)- = 541

Intermedio 98: 4-(1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-3-oxopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-dibutilo



Se agregó HATU (152 mg, 0.40 mmol) en una porción a 3-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamido)-3-(4-clorofenil)propanoato de litio **(Intermedio 97)** (200 mg, 0.36 mmol), clorhidrato de dimetilamina (48.0 mg, 0.59 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.190 mL, 1.09 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (3.0 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante toda la noche. Se agregó éter dietílico para precipitar el producto crudo que se formó como una goma. Éste se enjuagó con Et_2O y se secó para dar la goma cruda (770 mg) que se usó en reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

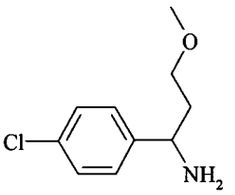
Intermedio 99: 1-(4-clorofenil)-3-metoxipropilcarbamato de tert-butilo



Se agregó hidruro de sodio (35.0 mg, 0.87 mmol) a 1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 30)** (200 mg, 0.70 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se agregó gota a gota yoduro de metilo (0.044 mL, 0.70 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 22 °C durante 4 horas. La reacción se detuvo con solución de $KHSO_4$ (1 M, 0.5 mL) y agua (15 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL); los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 20 a 60% de EtOAc en isohexano. Las fracciones

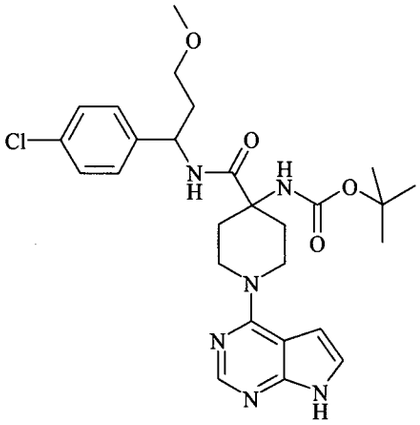
puras se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-3-metoxipropilcarbamato de *tert*-butilo (80 mg, 38.1%) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H(399.902 MHz, CDCl3) δ 1.40 (9H, s), 1.91 (1H, s), 2.01 (1H, s), 3.30 (3H, s), 3.32 (2H, m), 4.79 (1H, s. ancho), 5.45 (1H, s. ancho), 7.20 (2H, d), 7.29 (2H, d);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 300, 302 (M+H+), 244.3, 246.3 (M+H+ -C4H8) ; HPLC tR = 2.58 min.

Intermedio 100: 1-(4-clorofenil)-3-metoxipropan-1-amina



Se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0.667 mL, 2.67 mmol) a 1-(4-clorofenil)-3-metoxipropilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 99)** (80 mg, 0.27 mmol) en una mezcla de DCM (5 mL) y metanol (2 mL) a 22 °C. La solución resultante se agitó a 22 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 2M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-3-metoxipropan-1-amina (47.0 mg, 88%) como un aceite incoloro.
RMN ^{1}H(399.902 MHz, CDCl3) δ 1.80 - 1.96 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.09 (1H, t), 7.27 - 7.31 (4H, m);
m/z (ESI+) (M+H)+ = 200.2, 202.3 (M+H+) ; HPLC tR = 1.70 min.

Intermedio 101: 4-(1-(4-clorofenil)-3-metoxipropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo

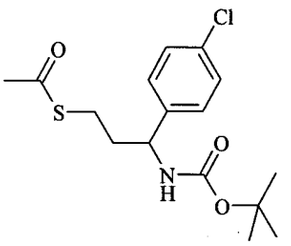


Se agregó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (55.2 mg, 0.15 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (50 mg, 0.14 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.029 mL, 0.17 mmol) en NMP (5 mL). La solución resultante se agitó a 50 ºC durante 10 minutos y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó 1-(4-clorofenil)-3-metoxipropan-1-amina **(Intermedio 100)** (27.6 mg, 0.14 mmol) como una solución en NMP (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó secuencialmente con agua (6 x 75 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 1 a 4% ($MeOH/NH_3$ (ac) conc. en DCM 10:1). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 4-(1-(4-clorofenil)-3-metoxipropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (52.0 mg, 69.2%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H(399.902 MHz, DMSO) δ 1.42 (9H, s), 1.90 (2H, t), 1.92 - 2.05 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.29 (2H, t), 3.55 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.89 (1H, dt), 6.60 (1H, dd), 7.05 (1H, br.), 7.16 (1H, dd), 7.33 (4H, m), 7.99 (1H, d), 8.13 (1H, s), 11.65 (1H, s);

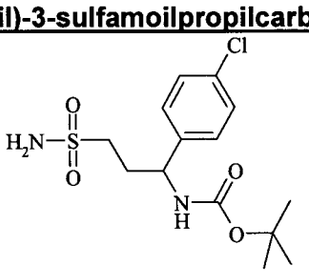
m/z (ESI+) (M+H)+ = 543.4, 545.3 ; HPLC tR = 2.31 min.

Intermedio 102: etanotioato de S-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo



Se agregó tioacetato de potasio (43.9 mg, 0.38 mmol) a metanosulfonato de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo **(Intermedio 31)** (70 mg, 0.19 mmol) en DMF (5 mL) a 22 °C. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó secuencialmente con solución saturada de cloruro de sodio al 20% (4 x 50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (25 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, solvente de elución 15% de EtOAc en isohexano. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir etanotioato de S-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo (61.0 mg, 92%) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H(399.902 MHz, CDCl3) δ 1.41 (9H, s), 1.98 (2H, dt), 2.32 (3H, s), 2.83 (2H, m), 4.67 (1H, s. ancho), 4.88 (1H, s. ancho), 7.20 (2H, d), 7.30 (2H, d);
m/z (ESI+) (M+H+ -C4H8) = 288.3, 290.3 ; HPLC tR = 2.80 min.

Intermedio 103: 1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropilcarbamato de *tert*-butilo

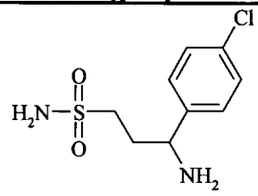


Se agregó N-clorosuccinimida (90 mg, 0.67 mmol) a una mezcla de acetonitrilo (3 mL) y ácido clorhídrico 2 M (0.1 mL) y se enfrió hasta 10 °C. Se agregó gota a gota etanotioato de S-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propilo **(Intermedio 102)** (58 mg, 0.17 mmol) como una solución en acetonitrilo (2 mL) y la solución resultante se agitó a 22 °C durante 1 hora. Se agregó gota a gota solución acuosa concentrada de amoníaco (3 mL, 63.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla se evaporó y el residuo se particionó entre DCM (30 mL) y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL) y los extractos se combinaron con la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un papel de separación de fases y

se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 30 a 80% de EtOAc en isohexano. Las fracciones que contenían producto se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropilcarbamato de *tert*-butilo (40,0 mg, 68,0%) como un sólido blanco.

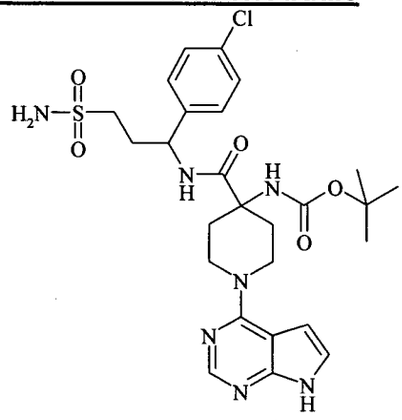
RMN ^{1}H(399.902 MHz, CDCl3) δ 1.42 (9H, s), 2.75 - 2.91 (2H, m), 3.11 - 3.17 (2H, m), 4.74 (1H, s. ancho), 4.93 (1H, t), 7.23 (2H, d), 7.34 (2H, d);
m/z (ESI+) (M+H+ -C4H8) = 293,2, 295,2 ; HPLC tR = 2,11 min.

Intermedio 104: 3-amino-3-(4-clorofenil)propano-1-sulfonamida



Se agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 1.0 mL, 4,00 mmol) a 1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 103)** (38 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de DCM (5 mL) y metanol (2 mL) a 22 °C. La solución resultante se agitó a 22 °C durante 24 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 30% (NH_3 2 M en MeOH) en DCM y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 3-amino-3-(4-clorofenil)propano-1-sulfonamida (20.00 mg, 73.8%) como una goma incolora.
m/z (ESI+) (M+H)+ = 249,2, 251,2 ; HPLC tR = 1.32 min.

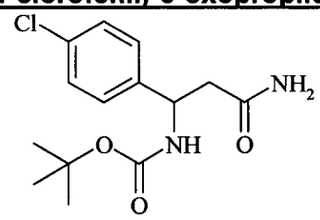
Intermedio 105: 4-(1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (30,9 mg, 0.08 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (28 mg, 0.08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.016 mL, 0.09 mmol) en NMP (5 mL) a 22 °C. La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó 3-amino-3-(4-clorofenil)propano-1-sulfonamida **(Intermedio 104)** (19.27 mg, 0.08 mmol) como una solución en NMP (2 mL). La mezcla se agitó a 22 °C durante 3 días. La mezcla se diluyó con metanol y se cargó en una columna SCX. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico; el producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 2 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 2 a 6% (MeOH/NH_3 (ac) conc. en DCM 10:1). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 4-(1-(4-clorofenil)-3-sulfamoilpropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (16.00 mg, 34.9%) como un sólido blanco.

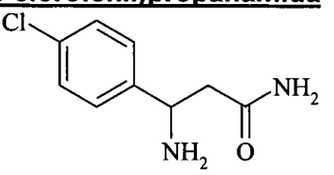
m/z (ESI+) (M+H)+ = 592.4, 594.3 ; HPLC tR = 1.99 min.

Intermedio 106: 3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo



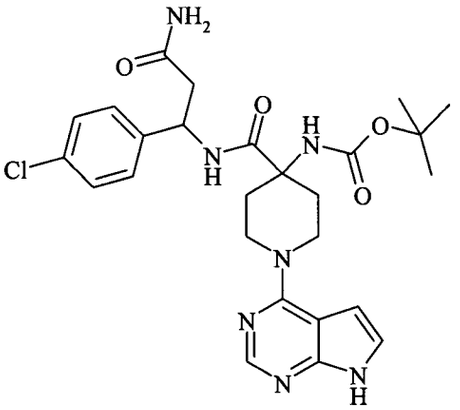
Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (466 mg, 1.23 mmol) a ácido *tert*-butil-3-amino-3-(4-clorofenil)propanoico (245 mg, 0.82 mmol), cloruro de amonio (131 mg, 2.45 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.811 mL, 4.90 mmol) en DMF (4 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se redisolvió en EtOAc (25 mL), y se lavó secuencialmente con agua (25 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (25 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo (200 mg, 82%) como un sólido blanco.
m/z (ESI-) (M-H)- = 297; HPLC tR = 1.91 min.

Intermedio 107: 3-amino-3-(4-clorofenil)propanamida



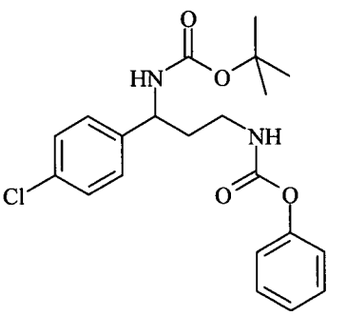
Se agregó HCl (4 M) en 1,4-dioxano (1.674 mL, 6.69 mmol) a 3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 106)** (200 mg, 0.67 mmol) en DCM (20 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 3-amino-3-(4-clorofenil)propanamida (46.0 mg, 34.6%) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 0.99 (2H, t), 2.33 - 2.37 (2H, m), 3.38 (2H, s), 4.24 (1H, t), 7.35 - 7.42 (4H, m),
m/z (ESI+) (M+H)+ = 199; HPLC tR = 1.14 min.

Intermedio 108: 4-(3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (129 mg, 0.34 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (82 mg, 0.23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.112 mL, 0.68 mmol) en DMF (4 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Después se agregó 3-amino-3-(4-clorofenil)propanamida **(Intermedio 107)** (45 mg, 0.23 mmol) a la reacción y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 4-(3-amino-1-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (99 mg, 100%).
m/z (ESI+) (M+H)+ = 542; HPLC tR = 1.88 min.

Intermedio 109: N-[1-(4-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)-propil]carbamato de *tert*-butilo

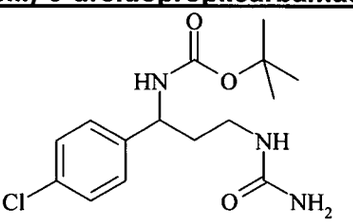


Se agregó gota a gota cloroformiato de fenilo (0.132 mL, 1.05 mmol) a 3-amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 25)** (300 mg, 1.05 mmol) y bicarbonato de sodio (133 mg, 1.58 mmol) en dioxano (10 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La

capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir N-[1-(4-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)-propil]carbamato de *tert*-butilo (427 mg, 100%) como una goma.

m/z (ESI+) (M+H)+ = 405; HPLC tR = 2.85 min.

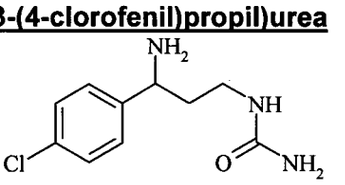
Intermedio 110: 1-(4-clorofenil)-3-ureidopropilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó cloruro de amonio (113 mg, 2.11 mmol) en una porción a N-[1-(4-clorofenil)-3-(fenoxicarbonilamino)propil]carbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 109)** (427 mg, 1.05 mmol) y trietilamina (0.882 mL, 6.33 mmol) en DMF (3 mL). La solución resultante se agitó a 0.352 molar durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 1-(4-clorofenil)-3-ureidopropilcarbamato de *tert*-butilo (346 mg, 100%),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 328; HPLC tR = 1.91 min.

Intermedio 111: 1-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)urea

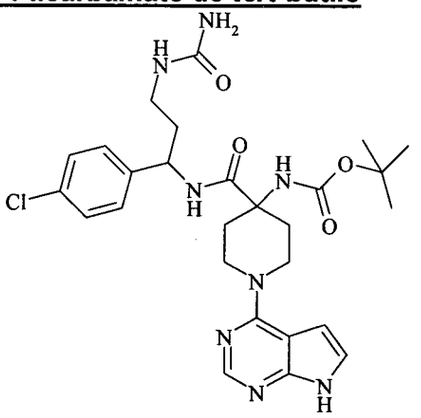


Se disolvió 1-(4-clorofenil)-3-ureidopropilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 110)** (346 mg, 1.06 mmol) en TFA (3 mL) y se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se evaporó al vacío hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 0.35 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)urea (151 mg, 62.8%) como una goma de color amarillo.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.61 (2H, q), 2.98 (2H, m), 3.82 (1H, t), 4.05 (2H, s), 5.38 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.37 (4H, m),

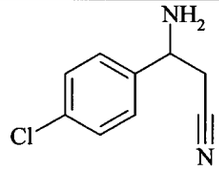
m/z (ESI+) (M+H)+ = 228; HPLC tR = 1.25 min.

Intermedio 112: 4-(1-(4-clorofenil)-3-ureidopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



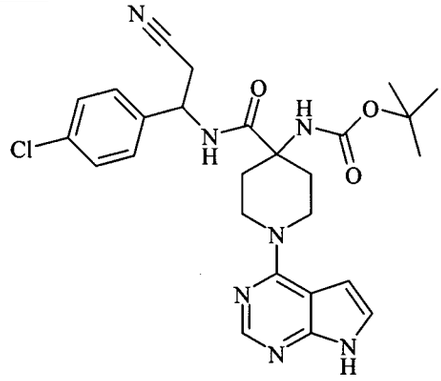
Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (378 mg, 0.99 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (240 mg, 0.66 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.329 mL, 1.99 mmol) en NMP (2 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Después se agregó 1-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)urea **(Intermedio 111)** (151 mg, 0.66 mmol) en NMP (2 mL) a la reacción y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 4-(1-(4-clorofenil)-3-ureidopropilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (379 mg,100%) como un sólido blanco. m/z (ESI+) (M+H)+ = 571; HPLC tR = 1.88 min.

Intermedio 113: 3-amino-3-(4-clorofenil)propanonitrilo



Se agregó en una porción HCl (4 M) en 1,4-dioxano (0.668 mL, 2.67 mmol) a 1-(4-clorofenil)-2-cianoetilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 24)** (150 mg, 0.53 mmol) en DCM (4mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó para producir 3-amino-3-(4-clorofenil)propanonitrilo (sal de HCl) (115 mg, 99%) como un sólido blanco.

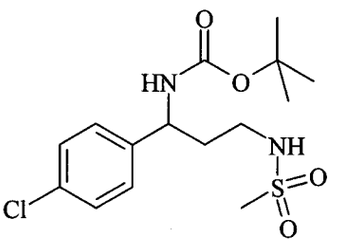
Intermedio 114: (4-clorofenil)-2-cianoetilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato



Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (306 mg, 0.81 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (194 mg, 0.54 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.533 mL, 3.22 mmol) en NMP (3 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Después se agregó 3-amino-3-(4-clorofenil)propanonitrilo **(Intermedio 113)** (97 mg, 0.54 mmol) en NMP (3 mL) a la reacción y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó coFn agua (50 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir (4-clorofenil)-2-cianoetilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato (0.281 g, 100%).

m/z (ESI+) (M+H)+ = 524; HPLC tR = 2.19 min.

Intermedio 115: 1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propilcarbamato de *tert*-butilo

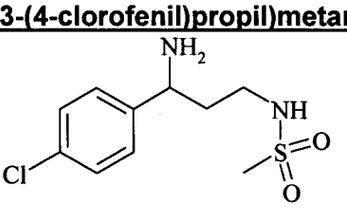


Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0.082 mL, 1.05 mmol) a 3-amino-1-(4-clorofenil)propilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 25)** (300 mg, 1.05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.367 mL, 2.11 mmol) en DCM (4 mL) a 20 °C. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con Et2O (25 mL), y se lavó con agua (25 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice, con gradiente de elución de 0 a 20% de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir 1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propilcarbamato de *tert*-butilo (275 mg, 71.9%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.37 (9H, s), 1.76 (1H, m), 1.82 - 1.88 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.89 - 2.91 (2H, m), 4.58 (1H, d), 7.00 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.48 (1H, d),

m/z (ESI+) (M+H)+ = 361; HPLC tR = 2.25 min.

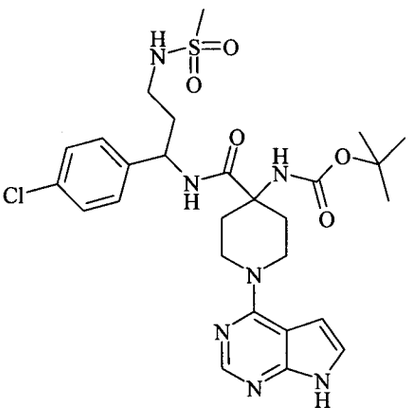
Intermedio 116: N-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)metanosulfonamida



Se agregó TFA (4 mL) a 1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propilcarbamato de *tert*-butilo **(Intermedio 115)** (275 mg, 0.76 mmol) y se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se evaporó al vacío hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para producir N-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)metanosulfonamida (113 mg, 56.7%) como una goma incolora.

RMN ^{1}H(399.9 MHz, DMSO-d6) δ 1.69 - 1.72 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.94 - 2.98 (2H, m), 3.18 - 3.19 (1H, m), 3.87 (1H, t), 7.35 - 7.40 (4H, m),
m/z (ESI+) (M+H)+ = 262; HPLC tR = 1.43 min.

Intermedio 117: 4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo



Se agregó en una porción hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (245 mg, 0.65 mmol) a ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico **(Intermedio 1)** (155 mg, 0,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.213 mL, 1.29 mmol) en NMP (2 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 minutos. Después se agregó N-(3-amino-3-(4-clorofenil)propil)metanosulfonamida **(Intermedio 116)** (113 mg, 0.43 mmol) en NMP (2 mL) a la reacción y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonamido)propilcarbamoil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (261 mg, 100%).
m/z (ESI+) (M+H)+ = 606; HPLC tR = 2.09 min.

Los efectos biológicos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden ensayar como se establece más adelante.

Ensayo de fosforilación de GSK-3 *In Vitro* de adenocarcinoma de mama

humano MDA-MB-468

Este ensayo determina la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la fosforilación del resto de Serina-9 en Glicógeno Sintasa Quinasa-3beta (GSK-3β) como un marcador sustituto de la actividad celular de PKB (Akt), según se determina usando la tecnología de lector de Placas Acumen Explorer Fluorescent. Una línea de células de adenocarcinoma de mama humano MDA- MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Middlesex, Reino Unido, Nº de catálogo HTB-132) se mantuvo de manera rutinaria en medio de crecimiento de Tagle modificado de Dulbecco (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, Reino Unido Nº de catálogo 11966-025) que contiene 10% de suero de ternera fetal inactivado por calor al (FCS; Sigma, 103060-1 Poole, Dorset, Reino Unido Nº de catálogo F0392) y 1% de L-glutamina (Gibco, Nº de catálogo 25030-024) a 37°C con 5% CO_2 hasta una confluencia de 70 - 90 %.

Para el ensayo de fosforilación, se separaron las células del matraz usando Tripsina-EDTA (Invitrogen Limited, Nº de catálogo 25300-062) y se sembraron en los pocillos de una placa de poliestireno de 96 pocillos de fondo negro transparente Corning Costar (Fisher Scientific Reino Unido, Loughborough, Leicestershire, Reino Unido Nº de catálogo 3904 y DPS-130-020K) a una densidad de 5000 células por pocillo en 100µl de medio de crecimiento completo. Las células se incubaron durante toda una noche a 37°C con 5% de CO_2 para dejar que se adhirieran.

El día 2, las células se trataron con los compuestos de ensayo y se incubaron durante 2 horas a 37°C con 5% de CO_2. Los compuestos de ensayo se prepararon en forma de soluciones madre 10 mM en DMSO y se dosificaron directamente hasta la concentración requerida en los pocillos de ensayo usando la tecnología de dosificación de ECHO de no contacto (dispensión acústica de 2,5 nl de gotitas múltiples directamente en los pocillos de ensayo) (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, Estados Unidos). Cada placa contenía pocillos de control sin compuesto de ensayo.

20 µl de tampón de fijación (Solución salina Tamponada con Fosfato (PBS) que contenía 10% de formaldehído; Sigma; Nº de catálogo F1635) se añadió después a cada pocillo para proporcionar una concentración en pocillo final de 1.6%. Después las plaacs se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de que se retiraran las que se habían fijado. Cada pocillo se lavó una vez con 250 µl de PBS y después se añadieron 50 µl de

PBS a cada pocillo. Después se aspiró el PBS y las células se permeabilizaron y se bloquearon mediante incubación de cada pocillo con 50 µl de tampón de permeabilización/bloqueo (PBS 20 que contenía 0,5% de Tween 20 (Sigma; Nº de catálogo P5927) y 5% de Polvo de Marvel Milk (Andrews Pharmacy Ltd, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido; Nº de catálogo APC100199)) durante 1 hora a temperatura ambiente antes de teñir.

Después de la retirada del tampón Perm/Bloqueo, se añadieron 50 µl de anticuerpo primario anti-fosfo-GSK-3β (Tecnología de señalización de Células (New England Biolabs (Reino Unido) Ltd.), Hitchin, Hertfordshire, REINO UNIDO; Nº de catálogo 9336 diluido 1:400 en tampón de bloqueo (PBS que contenía 5% de Marvel y 0,05% de Tween/Polisorbato 20) a cada pocillo y se incubaron durante toda uan noche a 4ºC.

Cada pocillo se lavó tres veces en 250 µl de tampón de lavado (PBS que contenía 0,05% de polisorbato 20), y se incubaron las células durante 1 hora a temperatura ambiente con 50 µl de anticuerpo secundario anti-rabbit Alexa Fluor 488 marcado fluorescentemente (Molecular Probes, Invitrogen 103060-1 Limited, Nº de catálogo A11008) diluido 1:750 en tampón de bloqueo. Las plaacs se lavaron tres veces en 250 µl de tampón de lavado y se almacenaron para que contuviera 50 µl de PBS a 4ºC hasta que se necesitara.

Las placas se analizaron usando un lector de placas Acumen Explorer para cuantificar el nivel de la señal fluorescente que representa la cantidad de GSK- 3β fosforilado. Los compuestos activos provocaron una disminución en la fosforilación de fosfo-GSK-3β con relación al control máximo (sin dosificar) para cada ensayo., que se mide por el número de objetos fosforilados por pocillo, y la potencia permitida de inhibidores de PKB (Akt) a determinar.

Cálculo de CI_{50} - CI_{50} es la concentración de compuesto requerida para proporcionar el 50% de efecto sobre el intervalo de actividad afectada por el compuesto, entre los datos de control de respuesta máxima (sin compuesto) y mínima (nivel en exceso de compuesto). Los valores de CI_{50} se determinaron mediante ajuste de los datos antecedentes corregidos, ensayo de respuesta de dosis a un modelo de ecuación de ajuste de curva de logística de 4 parámetros con la respuesta mínima fijada en cero. Esto se realizó usando un algoritmo desarrollado en casa dentro del paquete de software de formación de gráficos Origin (OriginLab Corporation, Northampton, MA, Estados Unidos).

Los ejemplos de la invención se ensayaron en en ensayo anterior y se

calcularon sus valores medios de CI_{50}. Estos valores se muestran en la Tabla G.

Ensayo *In vitro* de AKT1 quinasa

Este ensayo detecta los inhibidoers de la actividad de la AKT1 (PKBα) quinasa usando Caliper LabChip LC3000. El ensayo de desplazamiento de movilidad de incubación fuera de Caliper usa un procesador de microfluidificación para medir la conversión de un péptido marcado fluorescente para un producto fosforilado mediante una quinasa respectiva. La reacción de enzima completa se lleva a cabo en placas de microtitulación y después se inactiva. Las soluciones paradas resultantes se transportaron en "serie" a través de un capilar sobre el procesador, donde el sustrato de péptido y el producto fosforilado se separan mediante electroforesis. Después se detectan mediante fluorescencia inducida por láser. El sustrato y producto se eparan en dos máximos mediante la aplicación de un campo eléctrico alto y directamente se detectan usando fluorescencia. La firma de la señal fluorescente revela el grado de la reacción.

Para la dosificación de Echo el disolvente era 100% de DMSO. Se prepare una placa maestra con 40 ul de solución madre de nuestra Primary Liquid Store en el cuadrante 1 de una placa de 384 pocillos Labcyte. Se realizó una dilución 1 en 100 del cuadrante 1 en el cuadrante 2 retirando 0,4 ul y añadiéndolo a 39,6 ul de DMSO. Posteriormente diluciones 1 en 100 se realizaron en un cuadrante 3 del cuadrante 2 y cuadrante 4 del cuadrante 3.

Se dispensaron gotitas múltiples de 2,5 nl de cada cuadrante de la placa maestra usando la tecnología de dosificación de ECHO (Labcyte Inc. Sunnyvale, California, Estados Unidos) para generar el intervalo de dosis que se requería en el ensayo. El intervalo de dosis más comúnmente usado era< como sigue: 100 uM, 30 uM, 10 uM, 3 uM, 1 uM, 0,3 uM, 0,1 uM, 0,03 uM, 0,01 uM, 0,003 uM, 0,001 uM, 0,0001 uM. Cada pocillo se volvió a llenar con dimetilsulfóxido (DMSO) hasta un volumen total de 120 nl, de manera que cuando la mezcla de enzima y sustrato se añade la concentración final de DMSO era 1%. Se añadió DMSO a los pocillos de de control máximos tanto como 120 nl, los pocillos de control mínimos se trataron con 120 nl de compuesto a una concentración que inhibe la actividad de la enzima en un 100%.

Después de la adición del compuesto o control a la placa de ensayo, se añadieron 6 µl de mezcla de péptidos que contenía sustrato 3 µM (5-FAM-GRPRTSSFAEG-CONH2; CRB) y 40 µM de ATP en tampón de base de Quinasa (100 mM Hepes pH 7,5, 0,015% Brij-35) y 6 µl de mezcla de enzimas que contenía 8 nM AKT1/PKBα de enzima activa (Upstate Biotechnology, Nº de catálogo 14-276), 8 mM DTT y 20 mM $MgCl_2$ en tampón base de quinasa. Todos los tampons se completaron con agua 18 MΩ water. Las placas se sellaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se detuvo la reacción mediante la adición de 10 µl de tampón de parada (100 mM Hepes pH 7,5, solución 0,015% Brij-35, 0,1% de reactivo de recubrimiento nº 3, 40 mM EDTA, 5% DMSO) a cada pocillo (las placas N.B. se pueden congelar después de la parada y se leyeron más tarde). Después las placas se analizaron usando el Sistema Caliper LabChip LC3000 Drug Discovery (Caliper Life Sciences, 1 Wellfield, Preston Brook, Runcorn, WA7 3AZ) usando las siguientes condiciones de separación; -1.8 PSI (12,411 kPa), -500 de tensión hacia arriba, -1700 de tensión hacia abajo, tiempo de toma de muestra de 0,2 seg, tiempo de toma de muestra de posterior de 30 seg y un retraso final de 120 seg. La integración de máximos del sustrato y del producto se llevaron a cabo usando el software Caliper LabChip y se calcularon als curvas de CI_{50} usando el software Origin® (OriginLab Corporation, Northampton, MA, Estados Unidos). Se ensayaron los ejemplos de la invención en el ensayo de enzima *in vitro* de AKT1 y los valores medios obtenidos de CI_{50} se presentan en la Tabla G.

Tabla G

Número de ejemplo	Media de PKB celular CI_{50} (μM)	Media de PKBα *In vitro* CI_{50} (μM)
1	0,2	0,0076
2	0,13	0,0038
3	0,14	0,0067
3A, 3B	0,11, >3,10	0,0026, 0,27
4	0,23	0,005
5	0,27	0,0097
6	0,02	0,0012
7	0,14	0,0061
7A, 7B	0,10, > 3,10	0,0045, 0,24
8	0,3	0,0071
9	0,09	0,0032
10	0,25	0,0042
11	0,1	0,002
11A, 11B	0,11, 0,48	0,0028, 0,021
12	0,1	0,0027
13	0,09	0,0042
14	0,94	0,003
15	> 3,10	0,093
16	4,6	0,28
17	0,24	0,012
18	1,4	0,016
19	0,26	0,011
20	0,98	0,02*
21	> 3,10	0,059*
22	0,17	0,0075
23	0,08	0,0013
24	0,06	0,0022
25	0,13	0,0029
26	0,09	0,0056
27	0,37	0,016 *
28	0,47	0,0045

29	1,6	0,041
30	1,1	0,03
31	1,1	0,024
32	0,42	0,012
33	0,24	0,014
34	0.35	0,0092
35	0,28	0,004
36	0,38	0,014
37	0,55	0,019
38	0,36	0,0054
39	1,9	0,05
40	1,9	0,032
41	0,54	0,016
42	4,3	0,032
43	0,87	0,031
44	1,8	0,0089
45	0,77	0,23
46	6,7	0,15
47	0,21	0,0036
48	0,16	0,0056
49	0,081	0,005
49A, 49B	0,077, 1,2	0,0033, 0,048
50	0,19	0,0043
51	0,31	0,01
52	0,078	0,0037
53	>2,4	0,0063
54	0,18	0,0034
55	0,043	0,0039
56	1	0,016
57	0,49	0,012
58	2,9	0,031
59	0,84	0,0063
60	0,47	0,023
61	0,85	0,023

62	0,56	0,028
63	0,68	0,042
64	0,3	0,0095
65	0,87	0,0064
66	0,99	0,0066*
67	0,89	0,0077*
68	0,34	0,012
69	0,41	0,0069

* = ensayado solamente una vez

Análisis de hERG

Cultivo de células

Las células de ovario de hámster chino (CHO) K1 que expresan hERG descritas por (Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) se desarrollaron hasta semi confluencia a 37 °C en un ambiente humidificado (5% de CO_2) en medio F-12 Ham que contiene L-glutamina, 10% de suero de ternera fetal (FCS) y 0,6 mg/ml de higromicina (todo se Sigma-Aldrich). Antes de uso, la monocapa se lavó usando una alícuota de 3 ml calentada previamente (37°C) de Versene 1:5.000 (Invitrogen). Después de la aspiración de esta solución se incubó el matraz a 37 °C en un incubador con 2 ml adicionales de Versene 1:5.000 durante un período de 6 minutos. Después las células se desprendieron del fondo del matraz mediante un golpeado ligero y suave y se añadieron después 10 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que contenía calcio (0,9 mM) y magnesio (0,5 mM) (PBS; Invitrogen) al matraz y se aspiró en un tubo de centrífuga de 15 ml antes la centrifugación (50 g, durante 4 mins). Se desechó el sobrenadante resultante y se volvió a suspender el sedimento resultante en 3 ml de PBS. Se retiró una alícuota de 0,5 ml de suspensión de células y se determine el número de células viables (basándose en la exclusión de azul de triptano) en un lector automático (Cedex; Innovatis) de manera que el volumen de resuspensión celular se puede ajustar con PBS proporcionando la concentración de células final deseada. Si está la concentración en este momento en el ensayo que se cita cuando se refiere a este parámetro. Las células CHO-Kv1.5, que se usaron para ajustar la compensación de tensión sobre IonWorks® HT, se mantuvieron y se prepararon de la misma manera.

Electrofisiología

Los principios y operación de este dispositivo se han descrito por (Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003). En resumen, la tecnología se basa en una placa de 384 pocillos (PatchPlate®) en la que se intenta un registro en cada pocillo mediante el uso de succión a la posición y se mantiene una célula en un pequeño agujero separando dos cámaras de fluido aisladas. Una vez que el sellado ha tenido lugar, la solución en la parte inferior de la PatchPlate® se cambia a una que contiene amfotericina B. esto permeabiliza el parche de la membrana celular que cubre el agujero en cada pocillo, y, en efecto, permite que se pueda realizar un registro de patch clamp de célula entera.

Se usó un ensayo β IonWorks® HT de Essen Instrument. No existe ninguna capacidad para calendar las soluciones en este dispositivo ya que funciona a temperatura ambiente (~ 21°C), como sigue. El depósito en la posición "Tampón" se cargo con 4 ml de PBS y la de la posición "Células" con la suspensión de células CHO-hERG descrita anteriormente. Una placa de 96 pocillos (de fondo en V, Greiner Bio-one) que contenía los compuestos a ensayar (a 3 veces por encima de la concentración de ensayo final) se colocó en la posición de "Placa 1" y una PatchPlate® y se pinzó en la situación PatchPlate®. Cada placa< de compuesto se situó en 12 columnas para permitir diez, las curves concentración - efecto de 8 puntos a construir; las dos columnas restantes sobre la placa se ocuparon con vehículo (concentración final 0,33% de DMSO), para definir los resultados iniciales del ensayo, y una concentración de bloqueo supra-máxima de cisaprida (concentración final 10 µM) para definir el nivel de inhibición de 100%. El cabezal hidraúlico (cabezal F) de IonWorks® HT añadió después 3,5 µl de PBS a cada pocillo de PatchPlate® y su lado inferior se perfundió con solución "interna" que tenía la siguiente composición (en mM): K-Gluconato 100, KCl 40, $MgCl_2$ 3,2, EGTA 3 y HEPES 5 (todos de Sigma-Aldrich; pH 7,25 – 7,30 usando 10 M KOH). Después del cebado y quitar las burbujas, el cabezal electrónico (cabezal E) se movió después alrededor de la PatchPlate® realizando un ensayo de perforación (es decir aplicando un pulso de tensión para determinar si la perforación en cada pocillo estaba abierta). El cabezal F después dispensó 3,5 µl de la suspensión de células descrita anteriormente en cada pocillo de la PatchPlate® y se proporcionó a las células 200 segundos para alcanzar y sellar

la perforación en cada pocillo. Después de esto, el cabezal E se movió alrededor de la PatchPlate® para determinar la resistencia del sello obtenida en cada pocillo. A continuación, la solución en la parte inferior de la PatchPlate® se cambió a solución de "acceso" que tenía la siguiente composición (en mM): KCl 140, EGTA 1, $MgCl_2$ 1 y HEPES 20 (pH 7,25 - 7.30 usando 10 M KOH) más 100 µg/ml de amfotericina B (Sigma-Aldrich). Después de dejar 9 minutos para que tuviera lugar la perforación del parche, el cabezal E se movió alrededor de la PatchPlate® de 48 pocillos en un momento para obtener las mediciones de coriente del compuesto previo de hERG. El cabezal F añadió después 3,5 µl de solución de cada pocillo de la placa del compuesto a 4 pocillos sobre la PatchPlate® (la concentración final de DMSO era 0,33% en cada pocillo). Esto se logró trasladando el compuesto del pocillo más diluido al más concentrado de la placa para minimizar el impacto de cualquier compuesto arrastrado. Después de aproximadamente 3,5 minutos de incubación, el cabezal E se movió alrededor de la PatchPlate® de 384 pocillos para obtener las mediciones de corriente del compuesto posterior de hERG. De esta forma, se pueden producir las curvas de concentración - efecto no acumulativas donde, con tal que los criterios de aceptación se lograran en un porcentaje suficiente de pocillos (véase más adelante), el efecto de cada concentración del compuesto de ensayo se basó en el registro de las células 1 y 4 células.

La corriente del compuesto previo y posterior de hERG se evocó mediante un pulso de tensión individual de un período de 20 s que se mantenía a -70 mV, una etapa de 160 ms a -60 mV (obteniendo una estimación de escape), de nuevo una etapa de 100 ms -70 mV, una etapa de 1 s a + 40 mV, una etapa de 2 s a -30 mV y finalmente una etapa de 500 ms a – 70 mV. Entre los pulsos de la tensión del compuesto previo y posterior no había ningún pinzamiento del potencial del potencial de la membrana. Las corrientes se restaron de la pérdida basándose en la estimación de la corriente evocada durante la etapa de +10 mV al comienzo del protocolo de pulso de tensión. Cualesquiera compensaciones de tensión en IonWorks® HT se ajustaron en una de dos formas. Cuando se determina la potencia del compuesto, se aplicó una rampa de tensión de despolarización a las células CHO-Kv1.5 y se anotó la tensión a la que existía un punto de inflexión en el indicio de corriente (es decir el punto en el que la activación del canal se observa con un protocolo de rampa). La tensión a la que se produce esto se había determinado previamente

usando el mismo comando de tensión en la electrofisiología convencional y se encontró que era –15 mV (datos no mostrados); de este modo un potencial de compensación se puede meter en el software IonWorks® HT usando este valor como un punto de referencia. Cuando se determinan las propiedades electrofisiológicas básicas de hERG, se ajustó cualquier compensación mediante la determinación del potencial inverso de la corriente de cola de hERG en IonWorks® HT, comparándolo con el encontrado en la electrofisiología convencional (-82 mV) y después haciendo el ajuste de compensación necesario en el software IonWorks® HT. Se muestreó la señal de corriente a 2,5 kHz.

La magnitud de la corriente antes y después del barrido de hERG se midió automáticamente a partir de los indicios restados de la pérdida mediante el software IonWorks® HT tomando una media de 40 ms de la corriente durante el período de mantenimiento inicial a–70 mV (corriente inicial) y restando esto del máximo de de la respuesta de corriente de cola. El criterio de aceptación para als corrientes evocadas en cada posillo eran: resistencia de sellado antes del barrido > 60 MΩ, amplitud de la corriente de cola de hERG antes del barrido > 150 pA; resistencia del sello después de barrido > 60 MΩ. el grado de inhibición de la corriente de hERG se ensayó dividiendo la corriente de hERG después del barrido por la corriente respectiva de hERG antes de barrido para cada pocillo.

Referencias

Persson, F., Carlsson, L., Duker, G., & Jacobson, I. (2005). Blocking characteristics of hERG, hNav1.5, and hKvLQT1/hminK after administration of the novel anti-arrhythmic compound AZD7009. *J Cardiovasc.Electrophysiol., 16*, 329 - 341.

Schroeder, K., Neagle, B., Trezise, D. J., & Worley, J. (2003). Ionworks HT: a new high-throughput electrophysiology measurement platform. *J Biomol Screen., 8*, 50 - 64.

Resultados de los análisis de hERG

Ejemplo 9, (S)-4-amino-N-(1-(4-chlorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, se ensayó en concentraciones de hasta 100μM de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y por

extrapolación de la curva se obtuvo un valor medio de CI_{50} de hERG de 177 µM.

Experimentos *In vivo*

Análisis farmacodinámico de GSK3β y PRAS40, proteínas sustrato de PKB como respuesta a (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida

$2,5 \times 10^6$ de células U87-MG (ATCC número HTB-14®) + 50% de matrigel se inyectaron s.c. (por vía subcutánea) en el costado del ratón desnudo. Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 0,5 cm^3 se proporcionó una dosis aguda de 150 ó 300 mg/kg de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9) p.o. (sonda nasogástrica oral). Se sacrificaron mediante eutanasia a los animales en el momento especificado y se diseccionaron los tumores y se congelaron de manera repentina en nitrógeno líquido.

Se prepararon lisados de tumores ex-vivo en tampón 10% triton-X-100 Tris Lysis que contenía inhibidores de proteasa y fosfatasa usando la metodología 'FastPrep 24' (MP Biomedicals matrix nº 6910-500). Se estimaron las concentraciones de proteína contra una curva estándar de BSA usando el kit Pierce BCA (nº 23225). Se midió pGSK3β mediante transferencia de western y pPRAS40 mediante ELISA de sandwich de fase sólida (Biosource KHO0421).

Para la transferencia de western, se resolvieron cantidades equivalentes de proteína mediante gradiente 4 - 12% de geles Bis-Tris poliacrilamida antes de moldeado (Invitrogen NP0323), se transfirieron a membranes de nitrocelulosa Hybond C Extra (Invitrogen LC2001) y se incubaron con antisuero primario (pGSK3β ser9, Cell Signaling Technology nº 9336; GSK3β total, BD Transduction Labs nº 610202) y posteriormente con cualquier anti-conejo IgG conjugado a peroxidasa de rábano picante (Cell Signaling Technology nº 7074) o anti-ratón IgG (Cell Signalling Technology nº 7076). Se detectaron las proteínas inmunorreactivas mediante quimioluminiscencia potenciada (nº 34076 Pierce Supersignal Dura) y las bandas se cuantificaron con un ChemiGenius II (Syngene). Los valores representados gráficamente muestran el porcentaje de inhibición de pGSK3β comparados con los controles

de vehículo, después de la normalización para pGSK3β total.

Para ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas), se añadieron cantidades equivalentes de proteína a una placa de 96 pocillos recubierta previamente con un anticuerpo monoclonal específico de pPRAS40 de 'captura'. Se añadió después un anticuerpo de 'detección' específico de pPRAS40 (Thr 246) seguido de un anticuerpo anti-conejo IgG marcado con HRP. Después se cuantificó el ensayo usando TMB (tetrametilbenzidina) a 450 nm sobre un lector de placas. La intensidad de color es proporcional a la concentración de pPRAS40 (Thr 246). Los resultados se muestran en la Figura 1.

Estudio de antitumor de MCF-7 usando (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9)

Se obtuvieron ratones con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) de los laboratorios Charles River. Los ratones se alojaron y se mantuvieron en condiciones específicas, sin patógenos. Para el implante *in vivo*, se recogieron las células de un matraz de cultivo de tejido T225 mediante un tratamiento de 2- a 5-minutos con 3 x tripsina (Invitrogen) en solución de EDTA seguido de la suspensión en emdio básico y tres lavados en solución salina tamponada con fosfato (Invitrogen). Solamente las suspensiones de células individuales de más de un 90% de viabilidad, como se determina por exclusión de azul de tripano, se usaron para inyección. Se inyectaron células de tumor de mama MCF-7 (ATCC número HTB-22™) (5 x 10^6 células + 50% de Matrigel™) se inyectaron por vía subcutánea en el costado izquierdo del animal en un volumen de 0,1 ml. Antes del implante de las células MCF-7, se anestesiaron ratones SCID y se implantaron con un gránulo de estrógeno de 0,5 mg/21 días de duración. Cuando el tamaño medio del tumor alcanzó ~ 0.3 cm^3, los ratones se distribuyeron al azar en grupos de control y de tratamiento. El grupo de tratamiento recibió 300 mg/kg de E9 solubilizado en un vehículo que consistía en 10% (v/v) de DMSO, 25% (p/v) de Kleptose™ en agua, mediante sonda nasogástrica oral. El grupo control recibió el vehículo solo, una vez al día mediante sonda nasogástrica oral. Los volúmenes tumorales (medidos mediante calibre) se registraron a intervalos durante la duración del estudio. Se sacrificaron los ratones mediante eutanasia con CO_2. Se calculó el volumen tumoral (tomando que es la longitud el diámetro más largo a través del tumor y

la anchura que es el diámetro perpendicular correspondiente usando la fórmula: (longitud x anchura) x √(longitud x anchura) x (π/6). Se determine la inhibición de crecimiento desde el comienzo del tratamiento mediante comparación de las diferencias en el volumen de tumor entre los grupos control y tratados. Debido a que la varianza en los datos del volumen de tumor medio se incrementan proporcionalmente con el volumen (y por lo tanto no existe proporcionalidad entre los grupos), los datos se transformaron logarítmicamente para eliminar cualquier dependencia del tamaño antes de la evolución estadística. La significación estadística se evaluó usando un ensayo *t* de una cola, dos muestras. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Predicción de Dosis Humana

La predicción de dosis humana para estudios clínicos requiere un cálculo aproximado de parámetros farmacocinéticos humanos (PK) importante para definir el $T_{1/2}$ de eliminación y la forma y magnitud de la concentración plasmática frente a perfil temporal a una dosis particular. Estos parámetros estimados incluyen Eliminación, Volumen de Distribución en el Estado Estacionario (Vss), constante de velocidad de de absorción (Ka), biodisponibilidad (F) y frecuencia de dosificación. Las predicciones de dosis humanas requieren también alguna evidencia farmacológica acerca de cómo la exposición está relacionada con la eficacia (McGinnity, Collington, Austin & Riley, Current Drug Metabolism 2007 **8** 463-479).

Para (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9), la eliminación humana se estimó a partir de los datos de la eliminación intrínseca (Clint) determinados en hepatocitos humanos corregidos a eliminación *in vivo* mediante incorporación del modelo de compartimentos bien agitados (Riley, McGinnity & Austin, Drug Metabolism & Disposition 2005 33(9) 1304-1311). Se observaron diferencias de poca importancia en la unión de proteínas de plasma del compuesto entre rata, perro y ser humano; consecuentemente, los valores de Vss de rata y perro observados se corrrigieron mediante el factor Fu, ser humano/Fu (de rata o de perro) (donde Fu = fracción no unida en plasma). El Vss de ser humano se estimó que es 3,3 l/kg usando esta aproximación. La fracción absorbida (Fabs) en seres humanos se tomó como el promedio entre rata y perro. Este parámetro Fabs se ajustó después a biodisponibilidad (F) mediante corrección

para extracción hepática. La velocidad de absorción (Ka) se ajustó para asegurar que el Tmáx. fue 1 hora para E9, un valor relativamente conservador dado que se observó preclínicamente, y resultaría igualmente en un valor de Cmáx. relativamente conservador para usar en cálculo de márgenes con respecto a estudios de seguridad. La frecuencia de dosificación clínica deseada se asume que es dos veces diariamente (BID).

Habiendo definido la forma y magnitud de la curva de concentración plasmática humana frente a tiempo, la etapa final fue ajustar la dosis de tal manera que se lograron las concentraciones plasmáticas que son probables para conseguir eficacia. En estudios de PD de ratón, la inhibición de pGSK (un punto final sustituto para actividad antitumoral) se ha observado cuando las concentraciones plasmáticas libres exceden de una vez CI_{50} para cada compuesto como se mide en el ensayo celular de actividad inhibidora de AKT, corregida para unión debido al Suero de Ternero Fetal presente en el ensayo. Consecuentemente, el modelo de PK humano supone que la exposición libre a E9 debe exceder la CI_{50} de PKB libre para asegurar eficacia clínica.

Poniendo todos estos datos juntos, se predice (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9) para requerir una dosis humana de aproximadamente 7mg/kg BID para conseguir eficacia, con una semivida estimada que está alrededor de 6 horas.

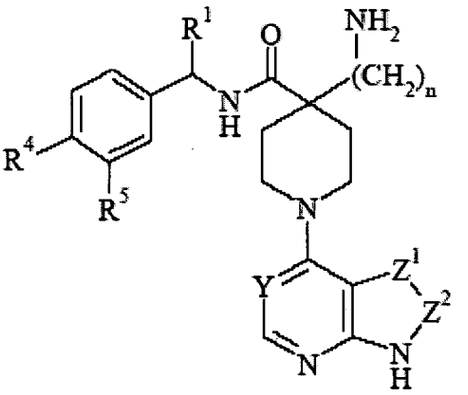
Lista de Figuras

Figura 1: niveles de fosforilación de GSK3β y PRAS40 en muestras tomadas de U87-MG tumores desarrollados en ratones desnudos después de una dosis aguda de 150 ó 300 mg/kg de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9), n = 5 por instante.

Figura 2: Resultados de estudio de antitumor MCF-7 en ratones SCID usando una dosis una vez al día (QD) de 300 mg/kg de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (E9).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

Y representa CH o N;

Z^1-Z^2 representa un grupo seleccionado entre $C(R^6)$=CH, N=CH y $C(R^6)$=N; donde

R^6 representa hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo;

n es 0, 1 ó 2;

R^1 representa alquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-4}, aminoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pSO_2NR^2R^3$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ o $-(CH_2)_p$-R^7; donde

p es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa hidrógeno o alquilo C_{1-3};

R^3 representa alquilo C_{1-3}; y

R^7 representa fenilo;

R^7 representa un anillo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S; o

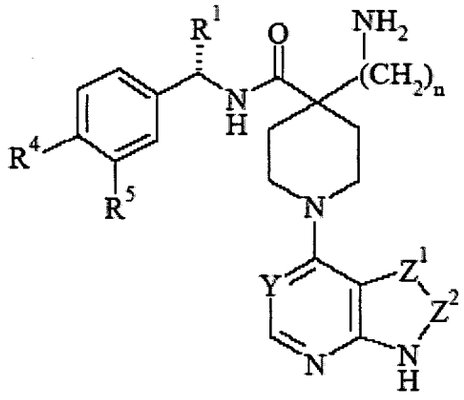
R^7 representa un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

en los que R^7 está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4}, trifluorometilo, alcoxi C_{1-4}, fluoro, cloro, bromo, y ciano;

R^4 representa hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano o trifluorometilo; y

R^5 representa hidrógeno, fluoro, cloro o bromo.

2. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene la configuración mostrada en la Fórmula (IA):



(IA).

3. Un compuesto de acuerdo bien con la reivindicación 1 o bien con la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y representa N.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z^1-Z^2 representa CH=CH.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 representa metoxialquilo C_{1-4}, fluoroalquilo C_{1-4}, aminoalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_pNHCOCH_3$, $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_pNHCONH_2$, $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$, $-(CH_2)_pNR^2R^3$, $-(CH_2)_pSO_2NH_2$, $-(CH_2)_pCONH_2$, $-(CH_2)_pCONR^2R^3$, o $-(CH_2)_p-R^7$.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R^1 representa $-(CH_2)_p-R^7$, p representa 1, 2 ó 3, R^7 se selecciona de fenilo, piperidinilo,

piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo y tiazolilo y R^7 está sustituido con un grupo metilo individual.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 representa hidroxietilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 representa cloro o bromo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 representa hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0 ó 1.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

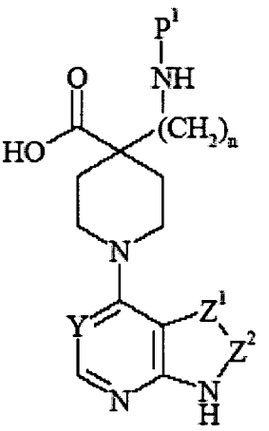
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer de mama.

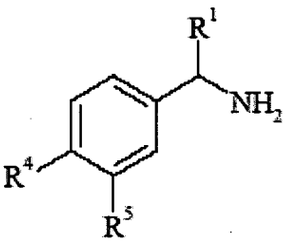
15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1

que comprende un procedimiento (a), (b), (c) o (d):

(a) reacción de un ácido de Fórmula (II) con una amina de Fórmula (III):



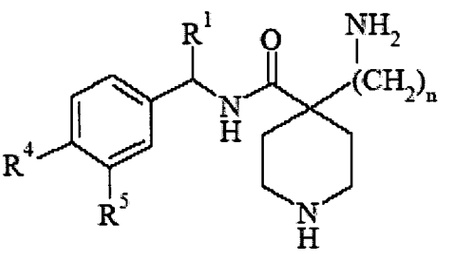
(II)



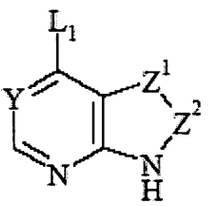
(III)

en la que P^1 representa un grupo protector adecuado;

(b) reacción de una carboxamida de Fórmula (IV) con un heterociclo bicíclico de Fórmula (V):



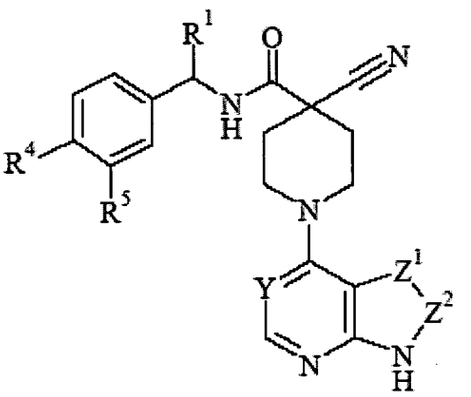
(IV)



(V)

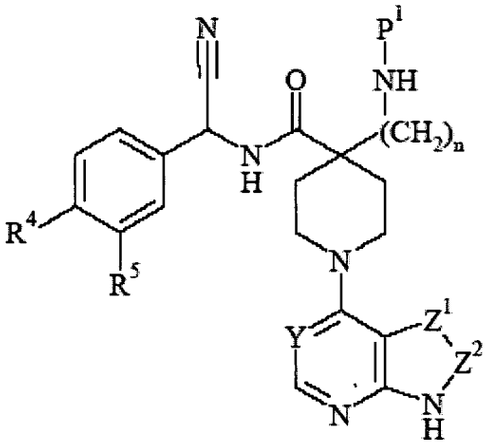
en la que L_1 representa un grupo saliente adecuado;

(c) cuando n es 1, hidrogenación de un compuesto de Fórmula (VI): o



(VI)

(d) cuando R^1 representa aminometilo, hidrogenación de un compuesto de Fórmula (VII):



(VII)

en la que P^1 representa un grupo protector adecuado;

y después de esto, si es necesario:

(i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);

(ii) retirar cualesquiera grupos protectores; y / o

(iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

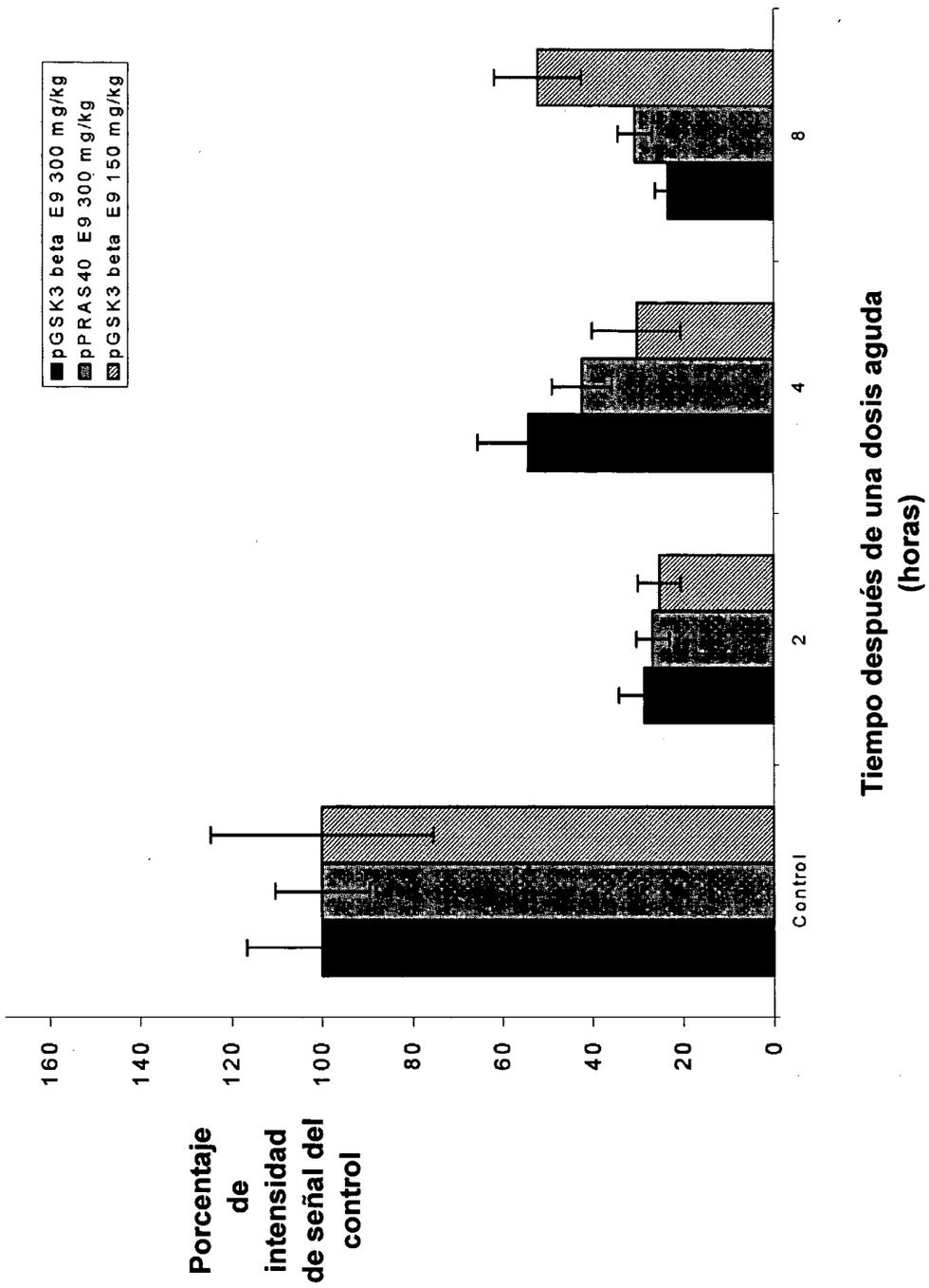

pGSK3 beta E9 300 mg/kg
pPRAS40 E9 300 mg/kg
pGSK3 beta E9 150 mg/kg
Porcentaje de intensidad de señal del control
0
20
40
60
80
100
120
140
160
Control
2
4
8
Tiempo después de una dosis aguda (horas)

Figura 1

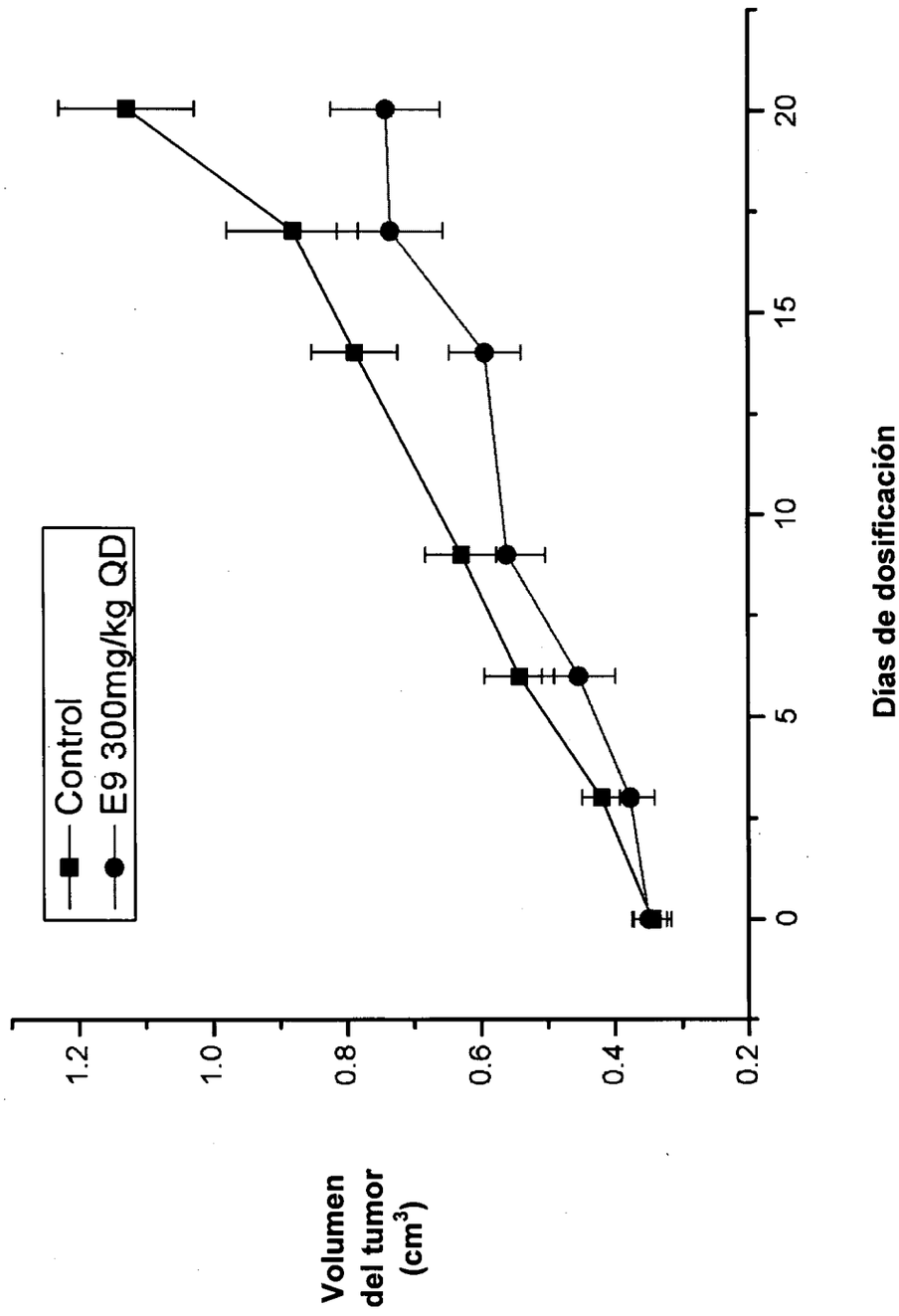

Control
E9 300mg/kg QD
Volumen del tumor (cm^3)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
5
10
15
20
Días de dosificación

Figura 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/046024 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CANCER RES INST ROYAL [GB]; CANCER REC TE) 4 May 2006 (2006-05-04) claim 1	1-15
X	WO 2006/046023 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; PITAL THE INST OF CANCER RES R [GB]; CANC) 4 May 2006 (2006-05-04) claim 1	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 January 2009	05/02/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, Eckhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050925

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARNETT ET AL: "The Akt/PKB Family of Protein Kinases: A Review of Small Molecule Inhibitors and Progress Towards Target Validation" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 5, no. 2, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 109-125, XP009074071 ISSN: 1568-0266 the whole document	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/050925

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006046024 A	04-05-2006	AR 051342 A1	03-01-2007
		EP 1812004 A1	01-08-2007
		JP 2008517984 T	29-05-2008
		UY 29176 A1	31-05-2006
WO 2006046023 A	04-05-2006	AR 051403 A1	10-01-2007
		EP 1812003 A1	01-08-2007
		JP 2008517983 T	29-05-2008
		UY 29177 A1	31-05-2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054272- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 16:38:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 392

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 054272
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050925
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06640

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 MAYO 2010.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 054272
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050925
	Fecha inicio fase nacional	11/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06641

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 MAYO 2010.
adpa11