



Organización y
Regulación CSA Ltda

PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-84491 1/2

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PIRROLO-PIRIMIDINAS Y PIRROLO-PIRIDINAS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 12 de Julio de 2010

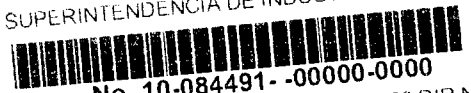
P2010/000103

11-08-2010
No

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-084491- -00000-0000
Fecha: 2010-07-12 15:51:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 407

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000103

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Catherine LEBLANC; 2) Robert Alexander PULZ;

3) Nikolaus Johannes STIEFL

Dirección: 1) Novartis Horsham Research Centre, Wimbledurts Road, Horsham
Sussex RH12 5AB Gran Bretaña; 2 y 3) Novartis Pharma AG, Werk Klybeck,
Postfach, CH-4002 Basel

Nacionalidad o Domicilio: 1) Francesa 2 y 3) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/050225

Fecha Enero 9, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/087225

Fecha Julio 16, 2009

6

Título (54) PIRROLO-PIRIMIDINAS Y PIRROLO-PIRIDINAS

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, C07D 487/04,

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Enero 11, 2008

(31) Número de
Solicitud

08150182.7

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Julio 12 de 2010

10

ANEXOS

2

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 08-102.832

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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.

☐

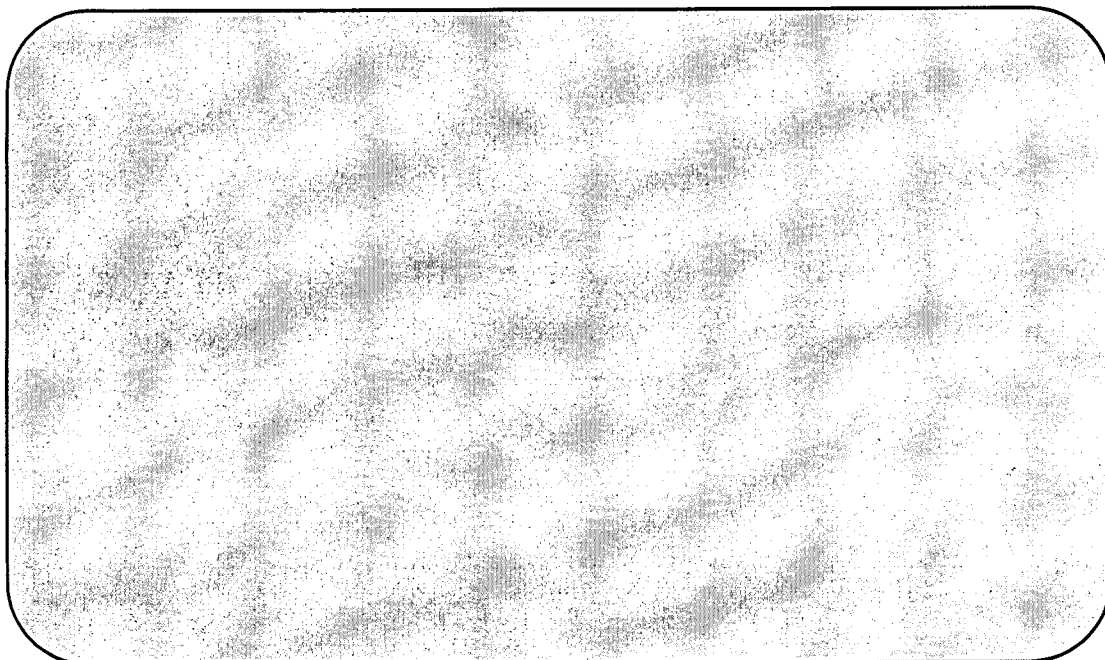
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:


☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

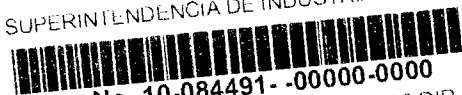
C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 56,857
FECHA : JULIO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-084491- -00000-0000

Fecha: 2010-07-12 15:51:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 407

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353318405	12/07/2010	1,662,000.00

***** CONCEPTO *****

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. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor O
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1992

5

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 276 - 1993

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

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. 8346

Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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, reconuses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. 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.

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 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:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

8

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, 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 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975/2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

2. This official document

3. is signed by *Heidi Fischer*

4. in his/her function as *Mayor*

5. and certified by the seal of the *Commune*

Certified 30. Aug. 2008

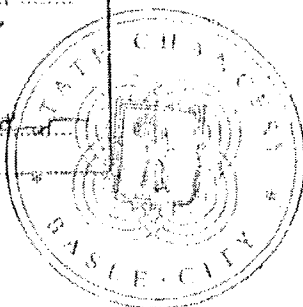
6. in Basel (Date) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1049/18384*

9. Seal/Stamp 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 July 2009 (16.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/087225 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/050225

(22) International Filing Date: 9 January 2009 (09.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08150182.7 11 January 2008 (11.01.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVAR-TIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEBLANC, Catherine** [FR/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **PULZ, Robert Alexander** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **STIEFL, Nikolaus Johannes** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(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, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, 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).

Declaration under Rule 4.17:

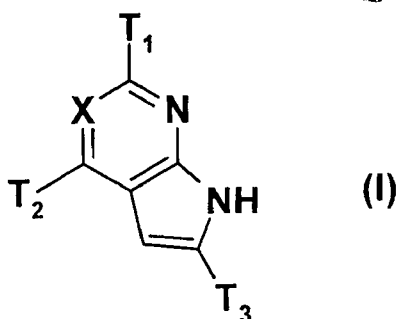
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 2009/087225 A2

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINES AND PYRROLOPYRIDINES

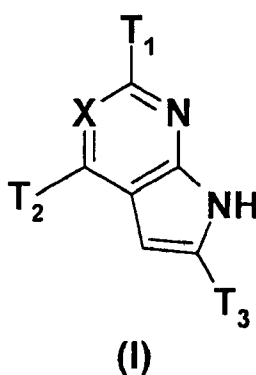


(57) Abstract: Compounds of formula (I) in free or salt or solvate form, wherein X, T₁, T₃ and T₄ have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating diseases mediated by the ALK-5 and/or ALK-4 receptor. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and processes for preparing the compounds are also described.

Pyrrolopyrimidines and Pyrrolopyridines

This invention relates to organic compounds and their use as pharmaceuticals, in particular for the treatment of inflammatory or obstructive airways diseases such as pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, liver fibrosis; cancer; muscle diseases such as muscle atrophies and muscle dystrophies, and systemic skeletal disorders such as osteoporosis.

In one aspect, the present invention provides a compound of formula I



in free or salt or solvate form, wherein

10

T₁ is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom or C₄-C₁₅-cycloalkenyl each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, C₁-C₈-alkoxy, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

15

T₂ is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom and unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, R₂, R₃, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxycarbonyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)R₁, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl-NR₄R₅, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

20

R₁ is C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl or C₂-C₈-alkynyl unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by carboxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, oxo, cyano, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, C₁-C₈-alkanoylamino, carboxyl-C₁-C₈-alkylamino, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkylamino, N-(carboxyl-C₁-C₈-

25

alkyl)-N-(C₁-C₈-alkyl)-amino, N-(C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl)-N-(C₁-C₈-alkyl)-amino, amido-C₁-C₈-alkylamino, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₈-alkyl)-amido-C₁-C₈-alkylamino, tri-(C₁-C₈-alkyl)-silanyl, halo, C₁-C₈-alkoxy, R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl or -SO₂NR₄R₅;

5

R₂ is C₆-C₁₅-aryl, C₄-C₁₅-cycloalkyl or C₄-C₁₅-cycloalkenyl, each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by oxo, halo, hydroxy, R₁, R₃, C₁-C₈-alkylthio, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, carboxy, nitro, C₆-C₁₅-aryl-
oxy, halo-C₁-C₈-alkyl, -NR₄R₅, R₄R₅N-C₁-C₈-alkyl, R₄R₅N-C₁-C₈-alkoxy, R₃-C₁-C₈-alkyl,
10 -O-R₁, -O-R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NR₄R₅, -C(=O)-O-R₁, -O-C(=O)-R₁, -SO₂-NH₂,
-SO₂-R₁, C₁-C₈-alkyl-SO₂-NH-, -C(=O)-NH-R₃, aryl-C₆-C₁₅-SO₂-, -SO₂-R₃ or -SO₂NR₄R₅;

15

R₃ is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound via a carbon atom or, if it comprises a ring nitrogen not bound to a double bond, via a ring nitrogen or a ring carbon atom, and is
unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by oxo, amino, halo,
C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, hydroxy, carboxy, nitro, R₁, C₁-C₈-alkoxy, C₁-
C₈-alkylthio, halo-C₁-C₈-alkyl, -C(=O)-R₁, -C(=O)-NH₂ or -SO₂-NH₂;

20

R₄ and R₅ are independently hydrogen, R₁, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, C₆-C₁₅-
aryl, C₆-C₁₅-aryl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkylamino-C₁-C₈-alkyl, di(C₁-C₈-alkyl)amino-C₁-C₈-alkyl, -
C(=O)-R₁, R₃ or -C₁-C₈-alkyl-R₃;

T₃ is H, R₁, OH or NH₂; and

25

X is either N or CH;

30

with the proviso that if X is CH, then T₂ is a 4- or 6- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom, and is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, R₂, R₃, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxycarbonyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)R₁, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl-NR₄R₅, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro.

The terms used in the specification preferably have the following meanings, where one, several or all more general expressions may independently be replaced by more precise definitions in embodiments or preferred embodiments of the invention in order to define more preferred inventions:

5

"Unsubstituted or substituted" as used herein means the group referred to can be unsubstituted, or substituted at one or where mentioned in one, two or three positions by any one or any combination of the radicals listed thereafter, "independently" meaning that where more than one substituent is possible, the substituents can be chosen independently from those mentioned, so that they can be different or partially or all the same.

10

"Halo" or "halogen" as used herein denotes the bound form of an element belonging to group 17 (formerly group VII) of the Periodic Table of Elements, which may be, for example, fluorine, chlorine, bromine or iodine.

15

"C₁-C₈-alkyl" as used herein denotes straight chain, branched ("branched wherever used meaning branched once or more often, e.g. branched once or twice) or cyclic alkyl that contains one to eight, e.g. one to seven, preferably one to four carbon atoms and which may be substituted by one or more, e.g. up to three independently selected substituents, e.g. R₁, carboxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy, C₃-C₅-cycloalkyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, carboxyl-C₁-C₈-alkylamino, C₁-C₈-alkoxycarbonyl-C₁-C₈-alkylamino, N-(carboxyl-C₁-C₈-alkyl)-N-(C₁-C₈-alkyl)-amino, N-(C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl)-N-(C₁-C₈-alkyl)-amino, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro, or preferably unsubstituted.

20

"C₂-C₈-alkenyl" as used herein denotes a straight chain or branched hydrocarbon chain that contains two to 8 carbon atoms and one or more unconjugated or conjugated double bonds.

"C₂-C₈-alkynyl" as used herein denotes a straight chain or branched hydrocarbon chain that contains two to 8 carbon atoms and one or more triple bonds.

25

Hydroxy or amino substituents on C₂-C₈-alkenyl or C₂-C₈-alkynyl are preferably not bound at a carbon that participates at a double or triple bond.

30

"C₆-C₁₅-aryl", as used herein, represents carbocyclic aryl or biaryl having 6- to 15-ring carbon atoms. It can be monocyclic, bicyclic or tricyclic, and may be substituted by one or more radicals. Examples of C₆-C₁₅-aryl groups include but are not limited to phenyl, phenylene, benzenetriyl, indanyl, naphthyl, naphthylene, naphthalenetriyl, anthrylene or fluorenyl, especially phenyl, naphthyl or fluorenyl.

"4- to 14-membered heterocyclic group", if not indicated otherwise by different numbers, refers to a 4- to 14-membered heterocyclic ring containing at least one, e.g. up to four, for example up to three, ring heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, which may be saturated, partially saturated or unsaturated, that is, "heterocyclic" includes e.g. heteroaryl, heterocycloalkenyl and heterocycloalkyl groups. Examples of 4- to 14- membered heterocyclic groups include but are not limited to furanyl, azetidiny, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, triazolyl, isotriazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyridinyl, piperidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, piperazinyl, pyrrolidinone-yl, pyridinone-yl, morpholinyl, thiomorpholinyl, S-oxo-thiomorpholinyl, S,S-dioxo-thiomorpholinyl, triazinyl, oxazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-oxathianyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, thiazolyl, thiophenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, benzodioxolyl, benzimidazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranopyridinyl or tetrahydronaphthyridinyl, or azetidiny, tetrahydropyridinyl, oxadiazolyl, such as [1,3,4]oxadiazol-2-yl, or tetrazolyl. The 4- to 14-membered heterocyclic group can be unsubstituted or substituted as indicated above and below. "4- or 6- to 14-membered" means that five-membered rings are not encompassed, e.g. those in the preceding list of examples of heterocyclic rings.

C₄-C₁₅-Cycloalkenyl is a partially unsaturated carbocyclic, mono-, bi- or tricyclic ring with at least one double bond, such as cyclobutenyl, cyclopentenyl, e.g. cyclopenten-2- or -3-yl or cyclopent-1-enyl, cyclohexenyl, e.g. cyclohexen-2- or -3-yl, cycloheptenyl, e.g. cyclohepten-2-, -3- or -4-yl, cyclooctenyl, cyclononenyl or cyclodecenyl, or a bicyclic group such as bicycloheptenyl or bicyclooctenyl, and can be unsubstituted or substituted as indicated above and below.

"-membered", e.g. 4- to 14-membered, refers to the number of ring atoms in a cyclic moiety.

Heteroaryl is preferably an aromatic monocyclic or bicyclic hydrocarbon containing from (if not indicated otherwise) 4 to 15 ring atoms one or more of which are heteroatoms selected from O, N or S. Preferably there are one or two heteroatoms. Heterocyclic aryl represents, for example: pyridyl, indolyl, quinoxaliny, quinoliny, isoquinoliny, benzothienyl, benzofu-
5 ranyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, furanyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triaz-
olyl, tetrazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thienyl. Heterocyclic aryl also includes such substituted radicals.

10 Heterocycloalkyl represents a mono-, di- or tricyclic hydrocarbon which may be saturated or unsaturated and which contains one or more, preferably one to three heteroatoms selected from O, N or S and has (if not indicated otherwise) 4 to 15 ring atoms. The term heterocycloalkyl is intended also to include bridged heterocycloalkyl groups such as 3-hydroxy-8-aza-bi-cyclo[3.2.1]oct-8-yl and fused ring systems.

15 Cycloalkyl denotes a fully saturated carbocyclic ring. Thus, "C₃-C₁₀-cycloalkyl" denotes a fully saturated carbocyclic ring having 3 to 10 ring carbon atoms, "C₄-C₁₅-cycloalkyl" denotes a fully saturated carbocyclic ring having 4 to 15 ring carbon atoms. For example, cycloalkyl is a monocyclic group such as a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, cycloheptyl, 20 cyclooctyl, cyclononyl or cyclodecyl, or a bicyclic group such as bicycloheptyl or bicyclooctyl.

"Halo-C₁-C₈-alkyl" as used herein denotes C₁-C₈-alkyl as hereinbefore defined substituted by one or more halogen atoms, preferably one, two or three halogen atoms. An example is trifluoromethyl.

25 "C₁-C₈-alkylamino" or "di(C₁-C₈-alkyl)amino" as used herein denote amino substituted by one or two C₁-C₈-alkyl groups as hereinbefore defined, which may be the same or different.

"C₁-C₈-alkylthio" as used herein denotes straight chain or branched alkylthio that has 1 to 8
30 carbon atoms.

"C₁-C₈-alkoxy" as used herein denotes straight chain or branched alkoxy that has 1 to 8 carbon atoms.

"C₁-C₈-alkoxycarbonyl" "C₁-C₈-alkyl-O-C(=O)-" as used herein denotes straight chain or branched C₁-C₇-alkoxy as hereinbefore described attached through the oxygen atom to a carbonyl (-C(=O)-) group.

5 C₁-C₈-Alkylsulfanyl means the same as C₁-C₈-alkylthio (C₁-C₈-alkyl-S-).

Tri-(C₁-C₈-alkyl)-silanyl can e.g. be trimethylsilanyl.

10 Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", should be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

15 The mentioning of any reference documents (which preferably, at least as far as the matter mentioned is concerned, are incorporated by reference here) in the present disclosure does not constitute any admission that these documents are prior art affecting the patentability of the present invention(s).

20 According to the invention, with respect to formula (I), the following significances are preferred independently, collectively or in any combination or sub-combination:

- (i) T₁ is a 6-membered heteroaryl group which is unsubstituted or substituted as defined above or preferably as below;
- (ii) T₁ is pyridinyl which is unsubstituted or substituted as defined above or preferably below;
- (iii) T₂ is a 6-membered heteroaryl group that is unsubstituted or substituted as defined above or preferably below;
- (iv) T₂ is unsubstituted or substituted pyridinyl, where the substituents are as defined above or preferably below;
- 30 (v) T₂ is unsubstituted or substituted heteroaryl-pyridinyl, where the substituents are as defined above or preferably below;
- (vi) T₂ is unsubstituted or substituted phenyl-pyridinyl, where the substituents are as defined above or preferably below;
- (vii) T₃ is H;

- 16
- (viii) T₃ is C₁-C₈-alkyl;
 - (ix) T₃ is OH
 - (x) T₃ is NH₂;
 - (xi) X is CH;
 - 5 (xii) X is N; or
 - (xiii) T₂ is unsubstituted or substituted bipyridyl or tetrahydrobipyridyl, wherein the substituents are as defined above or preferably below for a 4- to 14-membered heterocyclic group.

- 10 Compounds of the formula I may be present in the free form, in the salt form, or in solvate form, this also including mixtures of two or more such forms.

Compounds of formula I that contain a basic centre, such as amino or imino or =N-, are capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compound of formula I include

15 those of inorganic acids, for example, hydrohalic acids such as hydrofluoric acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, for example aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid and butyric acid, caprylic acid, dichloroacetic acid, hippuric

20 acid, aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid, gluconic acid, mandelic acid, dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid, adipic acid, aspartic acid, fumaric acid, glutamic acid, malonic acid, sebacic acid, aromatic carboxylic acids such as benzoic acid, p-chloro-benzoic acid, nicotinic acid, diphenylacetic acid or triphenylacetic acid, aromatic hydroxy acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxyben-

25 zoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, and sulfonic acids such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid, ethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, 2-hydroxy-ethanesulfonic acid, (+) camphor-10-sulfonic acid, naphthalene-2-sulfonic acid, naphthalene-1,5-disulfonic acid or p-toluenesulfonic acid. These salts may be prepared from compounds of formula I by known salt-forming

30 procedures. Pharmaceutically acceptable solvates are generally hydrates.

Compounds of formula I which contain acidic, e.g. carboxyl, groups, are also capable of forming salts with bases, in particular pharmaceutically acceptable salt, e.g. with bases such as those well known in the art; suitable such salts include metal salts, particularly alkali metal

17

or alkaline earth metal salts such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or salts with ammonia or pharmaceutically acceptable organic amines or heterocyclic bases such as ethanolamines, benzylamines or pyridine, arginine, benethamine, benzathine, diethanolamine, 4-(2-hydroxy-ethyl)morpholine, 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine, N-methyl glutamine, piperazine, triethanol-amine or tromethamine. These salts may be prepared from compounds of formula I by known salt-forming procedures.

Compounds of formula I that contain both acidic, e.g. carboxyl, and basic, e.g. amino, imino or =N- groups, may also exist as zwitterions.

10

Mixed salts with more than one counter-ion are included by the term salt.

Pharmaceutically acceptable salts are preferred.

15 Compounds of formula I in free form may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula I can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as enantiomers, may be obtained in a conventional manner, e.g. by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g. optically active, starting materials.

20

Some compounds of the invention contain at least one asymmetric carbon atom and thus they exist in individual optically active isomeric forms or as mixtures thereof, e.g. as racemic mixtures. In cases where additional asymmetric centres exist the present invention also embraces both individual optically active isomers as well as mixtures, e.g. diastereomeric mixtures, thereof.

25

The invention includes all such forms, in particular the pure isomeric forms. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or; by stereospecific or asymmetric syntheses. Since the compounds of the invention are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at

30

least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions; these less pure preparations of the compounds should contain at least 1 %, more suitably at least 5% and preferably from
5 10 to 59% of a compound of the invention.

The invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number
10 usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen e.g. ^2H and ^3H , carbon e.g. ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine e.g. ^{36}Cl , fluorine e.g. ^{18}F , iodine e.g. ^{123}I and ^{125}I , nitrogen e.g. ^{13}N and ^{15}N , oxygen e.g. ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , and sulfur e.g. ^{35}S .

15 Certain isotopically-labelled compounds of formula I, for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium (^3H) and carbon-14 (^{14}C) are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium (^2H) may afford certain therapeutic advantages that result from
20 greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

25 Isotopically-labelled compounds of formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying examples using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously used.

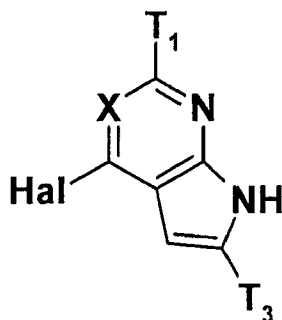
30 Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallisation may be isotopically substituted e.g. D_2O , d_6 -acetone or d_6 -DMSO. Hydrates or solvates with isotopically un-enriched water or solvents are preferred.

Specific especially preferred compounds of the invention are those described hereinafter in the Examples.

The present invention also provides a process for the preparation of compounds of formula I
5 in free or salt or solvate form.

According to a further aspect of the invention there is provided a process of preparing a compound of formula I comprising:

- 10 a) reacting a compound of formula II,



wherein X, T₁ and T₃ is as defined for a compound of the formula I and Hal is halo, under coupling conditions with a coupling reagent of formula III:

- 15
$$T_2-B(OR)_2 \quad (III)$$

wherein T₂ is as defined for a compound of the formula I and R is hydrogen or alkyl, e.g. C₁-C₈-alkyl, or the two moieties R together form a methylene or ethylene bridge that may be unsubstituted or substituted up to four times by C₁-C₈-alkyl,

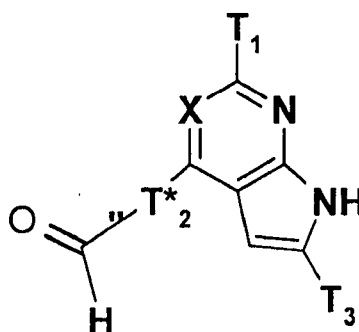
20

or

- b) for the manufacture of a compound of the formula I wherein T₂ is a group of the formula IVA,

- 25
$$R_5R_4N-CH_2-T_2^*- \quad (IVA)$$

wherein R_4 is hydrogen and R_5 is C_1 - C_8 -alkyl and T_2^* is unsubstituted T_2 as defined for a compound of the formula I, reductively aminating an aldehyde compound of the formula IV,



(IV)

wherein T_2^* is unsubstituted T_2 as defined for a compound of the formula I, and wherein X, T_1 and T_3 are as defined for a compound of the formula I, with an amino compound of the formula V,



wherein R_4 is hydrogen and R_5 is C_1 - C_8 -alkyl,

and, if desired, converting an obtainable compound of the formula I into a different compound of the formula I, an obtainable free form of a compound of the formula I into a salt, an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt, an obtainable solvent-free form of a compound of the formula I into a solvate and/or an obtainable solvate form of a compound of the formula I into a solvent free form;

where in each of the reactions and/or conversions, protecting groups may be employed and later removed following standard methods.

The reactions preferably take place as follows:

For reaction a, preferably the conditions of a Suzuki-Miyaura or analogue coupling reaction are employed.

The reaction given under process variant a) is preferably carried out under the conditions of a Suzuki-reaction, preferably in a mixture of a polar aprotic solvent, such as dimethyl-

formamide (DMF), an alcohol, such as ethanol, and/or acetonitrile, and optionally water, in the presence of a catalyst for the cross-coupling, especially a noble metal catalyst, preferably a palladium catalyst, such as palladium(II) complex, for example (preferably if Hal is chloro) bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride, in the presence of a
5 base, such as potassium carbonate, sodium hydroxide or sodium carbonate, at a preferred temperature in the range from 80 °C to 160 °C; or according to a another preferred method in a cyclic ether solvent, e.g. tetrahydrofuran, and or one or more of the solvents just mentioned above, in the presence of a catalyst for the cross coupling, especially a noble metal catalyst, preferably a palladium (0) complex, for example
10 tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) or (especially if Hal is iodo) tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), or of palladium dibenzylideneacetone as precursor, in the presence an appropriate ligand, such as 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (SPhos) or 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)-biphenyl (P1), and in the presence of a base, e.g. as mentioned above or potassium phosphate, and at a
15 preferred temperatures in the range from 80 to 150 °C; if required conducting the reaction in a sealed vessel (e.g. a seal reactor) if the boiling point of the reaction mixture is exceeded and especially if (as is a preferred embodiment) the heating is effected by microwave excitation. Where required, other or additional catalyst can be added, e.g. $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_2))_2 \cdot \text{Fe} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

20

The reaction under b) preferably takes place in the presence of a complex hydrogenation agent, especially $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, in an appropriate solvent or solvent mixture, e.g. acetic acid and methylene chloride, at temperatures in a preferred range from 0 to 50 °C.

25 Protecting groups

If one or more other functional groups, for example carboxy, hydroxy, amino, are or need to be protected in a starting material, e.g. in any one or more starting materials, intermediates and educts, because they should not take part in the reaction or disturb the reaction, these are such groups as are usually used in the synthesis of peptide compounds, and also of
30 cephalosporins and penicillins, as well as nucleic acid derivatives and sugars. Protecting groups are such groups that are no longer present in the final compounds once they are removed, while groups that remain as substituents are not protecting groups in the sense used here which is groups that are added at a certain intermediate stage and removed to obtain a final compound. For example, tert-butoxy if remaining in a compound of the formula

22

I is a substituent, while if it is removed to obtain the final compound of the formula I it is a protecting group. Carboxy (-COOH, also called carboxyl herein) can be set free from esterified carboxy, such as C₁-C₈-alkoxycarbonyl, e.g. methoxycarbonyl, by hydrolysis, e.g. in the presence of acid or preferably a base, e.g. an alkali metal hydroxide, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide, in an appropriate solvent, e.g. a C₁-C₈-alkanol, such as methanol, preferably in the presence water, e.g. at temperatures in the range from -10 to 50 °C.

10 The protecting groups may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations, solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by acetolysis, protonolysis, solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to physiological conditions, and

15 that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned above and below.

The protection of such functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described for example in standard reference

20 works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg

25 Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

30

For example, an amino protecting tert-butoxycarbonyl group can be removed by acidolysis, e.g. with trifluoroacetic acid in the presence of an appropriate solvent, such as dichloromethane, at preferred temperatures in the range from -10 to 50 °C.

Optional Reactions and Conversions

A compound of the formula I may be converted into a different compounds of the formula I according to standard reaction procedures.

- 5 For example, in a compound of the formula I wherein T_2 is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom, carrying a bromo substituent, the bromo can be converted into unsubstituted or substituted C_6-C_{15} -aryl R_2 or into unsubstituted or substituted 4- to 14-membered heterocyclic group bound via a carbon atom R_3 , each as defined for a compound of the formula I, by coupling
- 10 under coupling conditions analogous to those described above for process variant a) with a compound of the formula VI



- 15 wherein R_{23} is R_2 or R_3 as just defined and R is as defined above for a compound of the formula III; or alternatively the bromo can be converted into R_3 in the form of a 4- to 14-membered heterocyclic group that is unsubstituted or substituted as defined for a compound of the formula I and bound via a ring nitrogen by coupling reaction with a
- 20 compound of the formula VII,



- wherein R_3^* is R_3 in the form of a 4- to 14-membered heterocyclic group that is unsubstituted or substituted as defined for a compound of the formula I and bound via a ring
- 25 nitrogen, preferably in the presence of a catalyst, e.g. tris(dibenzylideneacetone)di-palladium(0), in the presence of 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)-biphenyl or 2-dicyclohexylphosphino-biphenyl in an appropriate solvent, e.g. toluene or tetrahydrofuran, at elevated temperatures, e.g. under reflux conditions.

- 30 In a compound of the formula I which carries a substituent R_3 in the form of carboxyl, e.g. on T_2 , the carboxyl can be converted into a group $-C(=O)-NR_4R_5$ wherein R_4 and R_5 are as defined for a compound of the formula I by reacting the carboxyl group of the compound of the formula I in the presence of a coupling agent for amide synthesis with an amine compound of the formula VIII,



(VIII)

wherein R_4 and R_5 are as defined for a compound of the formula I, to the corresponding
 5 amide.

The reaction preferably takes place in an appropriate solvent, e.g. acetonitrile, in the presence of a tertiary nitrogen base, e.g. triethylamine, at preferred temperatures between 30 °C and the reflux temperature of the reaction mixture, e.g. at about 130 to 150 °C. As
 10 coupling agent for amide synthesis, any reagent or reagent mixture that activates the carboxyl group *in situ* is possible, for example dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxybenzotriazole (DCC/ HOBt); bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOPCI); O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TPTU); O-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU); (benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidino-
 15 phosphonium-hexafluorophosphate (PyBOP), O-(1H-6-chlorobenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride/hydroxybenzotriazole or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (EDC/HOBt or EDC/HOAt) or HOAt alone, or with (1-chloro-2-methyl-propenyl)-dimethylamine. For review of some other possible coupling agents, see e.g. Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-
 20 463.

In a compound of the formula I wherein one or more of T_1 and especially T_2 carries a cyano group, this may be converted into tetrazol-5-yl, e.g. in the presence of an inorganic azide, such as an alkali metal azide, e.g. sodium azide, in the presence of a salt of a
 25 nitrogen base, e.g. an ammonium halogenide, such as ammonium chloride, in an appropriate solvent, such as an acid amide, e.g. *N,N*-dimethyl-formamide, preferably at elevated temperatures, e.g. from 50 to 130 °C.

In a compound of the formula I wherein one or more of T_1 , and especially T_2 carries a tri-
 30 (C_1 - C_8 -alkyl)-silanyl)-ethynyl group, this may be converted into the free ethynyl e.g. by reaction with *tert*-butyl ammonium fluoride (TBAF) in an appropriate solvent, e.g. a cyclic ether, such as tetrahydrofuran, e.g. at temperatures in the range from -10 to 50 °C..

In a compound of the formula I wherein one or more of T_1 , and especially T_2 carries a

25

bromo substituent, this may be converted into prop-1-ynyl substituted in 3-position by a moiety Rx selected from carboxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, oxo, cyano, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, C₁-C₈-alkanoylamino, carboxyl-C₁-C₈-alkylamino, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkylamino, N-(carboxyl-C₁-C₈-alkyl)-N-(C₁-C₈-alkyl)-amino, N-(C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl)-N-(C₁-C₈-alkyl)-amino, amido-C₁-C₈-alkylamino, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₈-alkyl)-amido-C₁-C₈-alkylamino, tri-(C₁-C₈-alkyl)-silanyl, halo, C₁-C₈-alkoxy, R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl and -SO₂NR₄R₅ (where reactive groups are protected if necessary and deprotected after the reaction) by reaction with a compound of the formula

10



wherein Rx is as just defined. The reaction preferably takes place in the presence of an appropriate solvent, such as dimethoxyethane, and in the presence of an appropriate base, e.g. a tertiary nitrogen base, such as triethylamine, and in the presence of an appropriate catalyst or catalyst mixture, such as copper (I) iodide and Pd(PPh₃), preferably at elevated temperatures, e.g. in the range from 50 to 130 °C.

In a compound of the formula I wherein one or more of T₁ and especially T₂ carries a C₁-C₈-alkoxycarbonyl-C₁-C₇-alkyl moiety, this may be converted into the corresponding hydroxyl-C₂-C₈-alkyl moiety e.g. by reduction with an appropriate complex hydride, such as lithium aluminiumhydride, in an appropriate solvent, such as a cyclic ether, e.g. tetrahydrofuran, e.g. at temperatures in the range from -10 to 50 °C

25 Other conversion reaction may be analogous to deprotection reactions.

Also in the optional process steps, carried out "if desired", functional groups of the starting compounds which should not take part in the reaction may be present in unprotected form or may be protected for example by one or more of the protecting groups mentioned hereinabove under "protecting groups". The protecting groups are then wholly or partly removed according to one of the methods described there.

Salts of a compound of formula I with a salt-forming group may be prepared in a manner known *per se*. Acid addition salts of compounds of formula I may thus be obtained by treat-

ment with an acid or with a suitable anion exchange reagent. Salts with bases may be obtained with a base or with a suitable cation exchange reagent.

Salts can usually be converted to free compounds, e.g. by treating with suitable basic compounds, for example with alkali metal carbonates, alkali metal hydrogencarbonates, or alkali metal hydroxides, typically potassium carbonate or sodium hydroxide or by treating with suitable acidic compounds, e.g. hydrohalic acids, such as HCl or HBr.

Mixtures of constitutional isomers or of products and by-products can be separated according to standard procedures, e.g. by distribution, chromatography, selective crystallization or the like.

Stereoisomeric mixtures, e.g. mixtures of diastereomers, can be separated into their corresponding isomers in a manner known *per se* by means of suitable separation methods. Diastereomeric mixtures for example may be separated into their individual diastereomers by means of fractionated crystallization, chromatography, solvent distribution, and similar procedures. This separation may take place either at the level of a starting compound or in a compound of formula I itself. Enantiomers may be separated through the formation of diastereomeric salts, for example by salt formation with an enantiomer-pure chiral acid, or by means of chromatography, for example by HPLC, using chromatographic substrates with chiral ligands.

The invention thus also includes a compound of the formula I in isomerically pure form, or a salt and/or a solvate thereof, and its uses etc.

It should be emphasized that reactions analogous to the conversions mentioned in this chapter may also take place at the level of appropriate intermediates (and are thus useful in the preparation of corresponding starting materials).

Especially preferred (also in the case of preparation of starting materials described below) are reaction conditions and reactants as described in the examples, or analogous conditions and reactions.

Starting materials:

2A

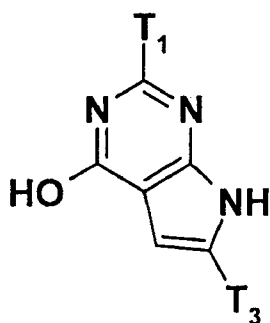
The starting materials of the formulae II to VIII as well as other starting materials, intermediates or educts mentioned herein, e.g. below, can be prepared according to or in analogy to methods that are known in the art, the materials are known in the art and/or are commercially available, or as or in analogy to methods mentioned in the Examples.

- 5 Novel starting materials, as well as processes for the preparation thereof, are likewise an embodiment of the present invention. In the preferred embodiments, such starting materials are used and the reaction chosen are selected so as to enable the preferred compounds to be obtained.

- 10 The invention also relates to the novel starting materials and intermediates disclosed herein, as well as salts and/or solvates thereof.

- For example, a starting material of the formula II wherein X is N and the other symbols are as defined for a compound of the formula II can be prepared from a precursor compound of the formula II where instead of the iodo a chloro is present as Hal by reacting is in the presence of an acid, especially hydrohalic acid, in an appropriate solvent, e.g. dioxane and/or acetonitrile, at elevated temperatures, e.g. between 100 and 180 °C, with an alkalimetal iodide, such as sodium iodide.

- 20 A compound of the formula II wherein Hal is chloro, X is N and the other moieties are as defined for a compound of the formula II can be obtained by reacting a hydroxy compound of the formula IX,



(IX)

- wherein T₁ and T₃ are as defined for a compound of the formula I, by reacting it with an inorganic acid chloride, preferably POCl₃, preferably without solvent and preferably at temperatures in the range from 50 to 120 °C.

Analogously, using other inorganic acid halides, other compound of the formula II wherein Hal is Halo other than chloride may be obtained.

A compound of the formula IX is preferably obtained by reacting a carboxyamidine
5 compound of the formula X,



10 wherein T_1 is as defined for a compound of the formula I, with 2-cyano-4,4-diethoxy-butyric acid ethyl ester, e.g. after dissolving the compound of the formula II in an appropriate solvent, such as an alcohol, e.g. ethanol, in the presence of a strong base, e.g. an alkaline-
metal methylate, such as sodium methylate ($NaOCH_3$), and first allowing a reaction at a temperature e.g. in the range from 10 to 50 °C, and then adding the 2-cyano-4,4-diethoxy-butyric acid ethyl ester and reacting at a preferred temperature in the range from 40 to 90 °C.

15

A carboxyamidine of the formula X may, for example, be obtained from a carboximidic acid compound of the formula XI,



20

wherein T_1 is as defined for a compound of the formula I and Alk is alkyl, e.g. C_1 - C_8 -alkyl, by reacting it with an ammonium salt, such as ammonium chloride, in the presence of an appropriate solvent or solvent mixture, e.g. an alcohol, such as ethanol, and/or water, preferably at elevated temperatures, e.g. in the range from 50 to 90 °C.

25

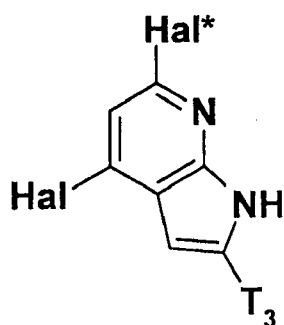
A carboximic acid ester of the formula XI can, for example, be obtained by reaction of a cyano compound of the formula XII,



30

wherein T_1 is as defined for a compound of the formula I, with the corresponding alcoholate of an alcohol $Alk-OH$ wherein Alk is as defined for a compound of the formula XII, e.g. with an alkalimetal alcoholate, such as sodium methanolate, in the corresponding alcohol, e.g. methanol, preferably at temperatures between 0 and 50 °C.

A starting material of the formula II wherein X is CH can preferably be obtained by reacting a compound of the formula XIII,



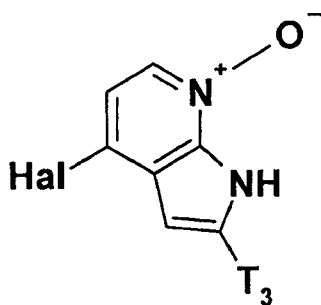
(XIII)

wherein T_3 is as defined for a compound of the formula I and Hal and Hal* are two different halo substituents, especially Hal being chloro and Hal* bromo, with a stannate compound of the formula XIV,



wherein T_1 is as defined for a compound of the formula I and Alk is alkyl, especially C_1 - C_8 -alkyl, such as n-butyl, in the presence of a catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), in an appropriate solvent, such as acetonitrile, preferably at elevated temperatures, e.g. from 150 to 170 °C.

A compound of the formula XIII may, for example, be obtained by reacting a compound of the formula XV,

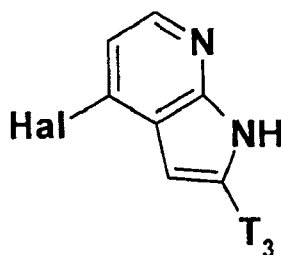


(XV)

wherein T_3 is as defined for a compound of the formula I and Hal is halo, especially chloro, with an acid halide, especially benzoyl halide, wherein the halide component corresponds to Hal*, e.g. is bromo, in an appropriate solvent, e.g. tetrahydrofuran, and hexamethyldisilazane at a temperature preferably in the range from 0 to 50 °C.

5

A compound of the formula XV may, for example, be obtained by oxidising a pyrrolopyridine compound of the formula XVI,



(XVI)

wherein Hal and T_3 are as defined for a compound of the formula XV, e.g. by reacting it with an organic peroxide, such as m-chloro-perbenzoic acid, in an appropriate solvent, e.g. chloroform, e.g. at temperatures in the range from -25 to 20 °C.

10

The starting materials of the formula III, IV, V, XII, XIV and XVI, as well as other starting materials, can be obtained according to methods known in the art, are commercially available, or they preferably can be prepared by methods or in analogy to methods described in the Examples, using the appropriate starting materials and corresponding reaction conditions.

15

The agents of the invention (another word used herein for compounds of the formula I, their salts or their solvents) act as activin-like kinase ("ALK")-5 inhibitors. At least many of these compounds also act as ALK-4 inhibitors too.

20

TGF- β 1 is the prototypic member of a family of cytokines including the TGF- β s, activins, inhibins, bone morphogenetic proteins and Mullerian-inhibiting substance, that signal through a family of single transmembrane serine/threonine kinase receptors. These receptors can be divided into two classes, the type I or activin like kinase (ALK) receptors and type II receptors. The ALK receptors are distinguished from the type II receptors in that the ALK receptors (a) lack the serine/threonine rich intracellular tail, (b) possess serine/threonine kinase domains that are very homologous between type I receptors, and (c) share

25

a common sequence motif called the GS domain, consisting of a region rich in glycine and serine residues. The GS domain is at the amino terminal end of the intracellular kinase domain and is critical for activation by the type II receptor. Several studies have shown that TGF- β signalling requires both the ALK and type II receptors. Specifically, the type II receptor phosphorylates the GS domain of the type I receptor for TGF- β , ALK5, in the presence of TGF- β . The ALK5, in turn, phosphorylates the cytoplasmic proteins smad2 and smad3 at two carboxy terminal serines. The phosphorylated smad proteins translocate into the nucleus and activate genes that contribute to the production of extracellular matrix. Therefore, preferred compounds of this invention are selective in that they inhibit the type I receptor.

10

Activins transduce signals in a manner similar to TGF- β . Activins bind to serine/threonine kinase, the activin type II receptor (ActRIIB), and the activated type II receptor hyper-phosphorylates serine/threonine residues in the GS region of the ALK4. The activated ALK4 in turn phosphorylates Smad2 and Smad3. The consequent formation of a hetero-Smad complex with Smad4 results in the activin-induced regulation of gene transcription.

15

Activation of the TGF- β 1 axis and expansion of extracellular matrix are early and persistent contributors to the development and progression of chronic renal disease and vascular disease. Border W.A., et al, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. Further, TGF- β 1 plays a role in the formation of fibronectin and plasminogen activator inhibitor-1, components of sclerotic deposits, through the action of smad3 phosphorylation by the TGF- β 1 receptor ALK5. Zhang Y., et al, *Nature*, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T., et al, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39(11), 1981-9.

20

Progressive fibrosis in the kidney and cardiovascular system is a major cause of suffering and death and an important contributor to the cost of health care. TGF- β 1 has been implicated in many renal fibrotic disorders. Border W.A., et al, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. TGF- β 1 is elevated in acute and chronic glomerulonephritis Yoshioka K., et al, *Lab. Invest.*, 1993; 68(2), 154-63, diabetic nephropathy Yamamoto, T., et al, 1993, *PNAS* 90, 1814-1818., allograft rejection, HIV nephropathy and angiotensin-induced nephropathy Border W.A., et al, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. In these diseases the levels of TGF- β 1 expression coincide with the production of extracellular matrix. Three lines of evidence suggest a causal relationship between TGF- β 1 and the production of matrix. First, normal glomeruli, mesangial cells and non-renal cells can be induced to produce

25
30

32

extracellular-matrix protein and inhibit protease activity by exogenous TGF- β 1 in vitro. Second, neutralizing anti-bodies against TGF- β 1 can prevent the accumulation of extracellular matrix in nephritic rats. Third, TGF- β 1 transgenic mice or *in vivo* transfection of the TGF- β 1 gene into normal rat kidneys resulted in the rapid development of glomerulosclerosis. Kopp
5 J.B., et al, *Lab. Invest.*, 1996; 74(6),991 1003. Thus, inhibition of TGF- β 1 activity is indicated as a therapeutic intervention in chronic renal disease.

TGF- β 1 and its receptors are increased in injured blood vessels and are indicated in neointima formation following balloon angioplasty Saltis J., et al, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*,
10 1996; 23(3),193-200. In addition TGF- β 1 is a potent stimulator of smooth muscle cell ("SMC") migration in vitro and migration of SMC in the arterial wall is a contributing factor in the pathogenesis of atherosclerosis and restenosis. Moreover, in multivariate analysis of the endothelial cell products against total cholesterol, TGF- β receptor ALK5 correlated with total cholesterol ($P < 0.001$) Blann A.D., et al, *Atherosclerosis*, 1996; 120(1-2), 221-6.

15 Furthermore, SMC derived from human atherosclerotic lesions have an increased ALK5/TGF- β type II receptor ratio. Because TGF- β 1 is over-expressed in fibroproliferative vascular lesions, receptor- I variant cells would be allowed to grow in a slow, but uncontrolled fashion, while overproducing extracellular matrix components McCaffrey T.A., et al, *Jr., J. Clin.;*
20 *Invest.*, 1995; 96(6), 2667-75. TGF- β 1 was immunolocalized to non-foamy macrophages in atherosclerotic lesions where active matrix synthesis occurs, suggesting that non-foamy macrophages may participate in modulating matrix gene expression in atherosclerotic remodelling via a TGF- β -dependent mechanism. Therefore, inhibiting the action of TGF- β 1 on ALK5 is also indicated in atherosclerosis and restenosis.

25 Liver fibrosis is the result of unbalanced wound healing response to chronic liver injury triggered by a number of agents, such as hepatitis B and hepatitis C virus, alcohol or drugs, and autoimmune diseases. Ultimately, liver fibrosis could lead to life-threatening cirrhosis and liver cancer (see review article by Gressner et al (2006) *J. Cell. Mol. Med.* 2006, 10(1):
30 76-99).

Several cellular signaling pathways are known to be altered upon chronic liver injury.

TGF β signaling, its receptors and associated Smad-signaling proteins are well documented to be present in cell types involved in fibrogenesis. The circulating levels of TGF β have been found to be elevated in a number of animal models of fibrotic diseases including liver fibrosis. Transgenic mice with overexpression of TGF β 1 develop fibrosis in multiple organs including liver, kidney, lungs and heart. It is apparent that an elevated TGF β signaling is involved in all types of fibrotic diseases including liver fibrosis. This notion has been further validated in several studies using TGF β inhibitors in fibrosis models. TGF β mediates its signal by binding to two ser/thr kinase receptors, TGF β RII and ALK5. Expressing a dominant negative TGF β RII showed beneficial effects in a rat model of dimethylnitrosamine induced liver fibrosis (see Qi et al (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 2345-9 and Nakamura et al (2000) *Hepatology* 32: 247-55). Inhibiting TGF β expression using an antisense approach also reduced liver fibrosis induced by bile duct ligation (see Arias et al (2003) *BMC Gastroenterol.* 3: 29). Recently, a small molecule inhibitor of ALK5, GW6604, when given therapeutically to rat, had significant effect in the treatment of dimethylnitrosamine induced liver fibrosis. It is quite remarkable that GW6604 prevented 40% of the death rate and inhibited extracellular matrix deposition by 60%, a key measurement for fibrosis. Importantly, no obvious side effects were noted during the 3 weeks treatment with GW6604 (see De Gouville et al (2005) *Br. J. Pharmacol.* 145: 166-77). Taken together these studies suggest that inhibiting TGF β signaling could be an effective treatment for liver fibrotic diseases.

20 TGF- β 1 is also indicated in wound repair. Neutralizing antibodies to TGF- β 1 have been used in a number of models to illustrate that inhibition of TGF- β 1 signalling is beneficial in restoring function after injury by limiting excessive scar formation during the healing process. For example, neutralizing antibodies to TGF- β 1 and TGF- β 2 reduced scar formation and improved the cytoarchitecture of the neoderms by reducing the number of monocytes and macrophages as well as decreasing dermal fibronectin and collagen deposition in rats Shah M., *J. Cell. Sci.*, 1995, 108, 985-1002. Moreover, TGF- β antibodies also improve healing of corneal wounds in rabbits Moller-Pedersen T., *Curr. Eye Res.*, 1998, 17, 736-747, and accelerate wound healing of gastric ulcers in the rat, Ernst H., *Gut*, 1996, 39, 172-175. These data strongly suggest that limiting the activity of TGF- β would be beneficial in many tissues and suggest that any disease with chronic elevation of TGF- β would benefit by inhibiting smad2 and smad3 signalling pathways.

TGF- β is also implicated in peritoneal adhesions Sand G.M., et al, *Wound Repair Regeneration*, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510. Therefore, inhibitors of ALK5 would be beneficial in preventing peritoneal and sub-dermal fibrotic adhesions following surgical procedures.

- 5 TGF- β is also implicated in photoaging of the skin (see Fisher GJ. Kang SW. Varani J. Bata-Csorgo Z. Wan YS. Data S. Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, *Archives of Dermatology*, 138(11):1462- 1470, 2002 Nov. and Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin- modulation by 25 topical tretinoin", *Archives of Dermatological Research*, 290(3):137-144, 1998 Mar.)
- 10
- TGF- β signalling is also implicated in the development of pulmonary disorders, in particular pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis (see Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., Altered growth responses of pulmonary
- 15 artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation*. 2001 Aug 14;104(7):790-5. Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006 Apr 28).
- 20 TGF- β 1 levels are increased in animal models of pulmonary hypertension (Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2003 Jul; 285(1):L209-21). Other studies have suggested that pulmonary endothelial cell-derived TGF- β 1 can stimulate the growth of pulmonary vascular
- 25 smooth muscle cells which may underlie the enhanced muscularisation observed in the pulmonary vasculature of individuals with pulmonary hypertension (Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2006 Apr 14). Therefore, inhibiting the action of TGF- β 1 on ALK5 is indicated as a therapeutic
- 30 intervention in pulmonary hypertension.

Additionally, dys-regulated TGF- β signalling has also been implicated in the development of idiopathic pulmonary fibrosis. Activation of ALK5 results in Smad3-activation and downstream modulation of the expression of genes involved in the fibrotic process such as plas-

minogen activator inhibitor-1, pro-collagen 3A1, and connective tissue growth factor. The levels of TGF- β 1 and its downstream pro-fibrotic mediators have been demonstrated to be up-regulated in bronchoalveolar lavage taken from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1997 Feb; 181(2): 285-95) and in animal models of idiopathic pulmonary fibrosis (Westergren-Thorsson G, Hernnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* 1993 Aug;92(2):632-7).

Transient over-expression of active TGF- β 1 in murine lungs, using adenoviral vector-mediated gene transfer, resulted in progressive pulmonary fibrosis in wild-type mice, whereas no fibrosis was seen in the lungs of Smad3 knockout mice up to 28 days following TGF- β 1 challenge (Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung. Res.* 2002 Apr-May;28(3):233-50. Thus, inhibition of TGF- β 1 activation of ALK5 is also indicated for pulmonary fibrosis.

TGF-beta 1 may also be implicated in tumors and hence the agents of the invention may be useful in the treatment of cancer, including prostate cancer, breast cancer, gastric cancer, angiogenesis, metastasis, tumors, e.g. in the treatment and/or prevention of tumor progression.

Activin signalling and overexpression of activin is linked to pathological disorders that involve extracellular matrix accumulation and fibrosis (e.g., Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 13:17-24 (1995); Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205:441-448 (1994); Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol.* 148:707-713 (1996); De Bleser et al., *Hepatology* 26:905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest.* 100:639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114:550-558 (1998); Munz, B. et al., *EMBO J.* 18:5205-5215 (1999)), inflammatory responses (e.g., Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25:60-68 (2001), cachexia or wasting (Matzuk M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10:531-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141:2319-2327 (2000)), diseases or pathological responses in the

central nervous system (e.g., Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11:2367- 2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159:504-510 (1999); Masliah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39:393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neural.* 58:174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8:1115-1121 (2002)) and hypertension (e.g., Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Studies have shown that TGF- β and activin can act synergistically to induce extracellular matrix production (e.g., Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114; 550-558 (1998)).

10 It follows, therefore, that inhibition of ALK5 and/or ALK4 phosphorylation of Smad2 and Smad3 by the agents of the invention can be useful to treat and prevent disorders that involve these signalling pathways.

Activin signalling is also implicated in the development of pulmonary disorders, in particular pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis. For example, the expression of activin A in lung samples from patients with interstitial pulmonary fibrosis demonstrated strong expres-
15 sion of activin A on metaplastic epithelium, hyperplastic smooth muscle cells, desquamated cells, and alveolar macrophages. Pulmonary arteries from patients with primary or secondary pulmonary hypertension showed abundant immunoreactive activin A on smooth muscle cells. These findings suggest a potential role for this growth factor, activin A, in the pathoge-
20 nesis of pulmonary tissue remodelling associated with interstitial pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension (Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1996 Mar;148(3):707-13). An increase in fibroblasts and associated connective tissue is a feature
25 of pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. Activin A has been demonstrated to modulate human lung fibroblast (HFL1) activity, particularly with respect to proliferation and its differentiation into myofibroblast, thus activin A has potential effects on proliferation of lung fibroblast and its differentiation into myofibroblast, and may contribute to structural remodel-
ling observed in pulmonary fibrosis and hypertension (Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differ-
30 rentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Nov 12; 228(2): 391-6). The induction of pulmonary fibrosis mediated by bleomycin challenge in rats results in the up-regulated expression of activin A in macrophages infiltrated in the lung, and was detected in fibroblasts accumulated in the fibrotic area. Administration of follistatin, an anta-

37

gonist of activin signalling to bleomycin-treated rats significantly reduced the number of macrophages and neutrophils in bronchoalveolar lavage and reduced the protein content. Follistatin markedly reduced the number of infiltrating cells, ameliorated the destruction of lung architecture, and attenuated lung fibrosis (Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I.
5 Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Sep 15;172(6):713-20).

Therefore, inhibiting activin signalling via ALK4 inhibition may also be reasonably expected to be beneficial for the treatment of pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension.

10

It has been demonstrated recently that reduction in TGF- β signalling, through its effector Smad3, enhances the mechanical properties and mineral concentration of the bone matrix, as well as the bone mass, enabling the bone to better resist fracture. These results suggest that reduction of TGF- β signalling could be considered as a therapeutic target to treat bone
15 disorders. (Balooch G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005 Dec 27;102(52):18813-8). Thus, inhibition of TGF- β 1 activation of ALK5 is also indicated for increasing mineral density strength and content of bone and may be utilized to treat a wide variety of conditions, including for example, osteopenia, osteoporosis, fractures and other disorders in which low bone mineral density are a hallmark of the disease.

20

Having regard to their inhibition of ALK-5 and/or ALK-4 receptors, agents of the invention are useful in the treatment of conditions mediated by the ALK-5 and/or ALK-4 receptors. Treatment in accordance with the invention may be symptomatic or prophylactic.

25

Therefore according to a further aspect, the invention provides the use of agents of the invention (another word used herein for compounds of the formula I, their salts or their solvents) for treating or preventing a disease or condition mediated by ALK-5 inhibition or ALK-4 inhibition, or their use in the preparation of a medicament for treating or preventing a
30 disease or condition mediated by ALK-5 inhibition or ALK-4 inhibition, as well as to said agents for use in the treatment of said disease or condition.

Diseases or condition mediated by ALK-5 inhibition or ALK-4 inhibition include glomerulonephritis, diabetic nephropathy, lupus nephritis, hypertension-induced nephropathy, renal interstitial fibrosis, renal fibrosis resulting from complications of drug exposure, HIV-

associated nephropathy, transplant necropathy, liver fibrosis due to all etiologies, hepatic dysfunction attributable to infections, alcohol- induced hepatitis, disorders of the biliary tree, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, acute lung injury, adult respiratory distress syndrome, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary disease due to infectious or toxic agents, post-infarction cardiac fibrosis, congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, myocarditis, vascular stenosis, restenosis, atherosclerosis, ocular scarring, corneal scarring, proliferative vitreoretinopathy, excessive or hypertrophic scar or keloid formation in the dermis occurring during wound healing resulting from trauma or surgical wounds, peritoneal and sub dermal adhesion, scleroderma, fibrosclerosis, progressive systemic sclerosis, dermatomyositis, polymyositis, arthritis, ulcers, impaired neurological function, male erectile dysfunction, Alzheimer's disease, Raynaud's syndrome, fibrotic cancers, tumor metastasis growth, radiation-induced fibrosis, thrombosis, and bone conditions such as osteopenia and osteoporosis, which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable.

Diseases or conditions mediated by ALK-5 inhibition in particular include chronic renal disease, acute renal disease, wound healing, arthritis, osteoporosis, kidney disease, congestive heart failure, inflammatory or obstructive airways diseases, pulmonary hypertension, ulcers (including diabetic ulcers, chronic ulcers, gastric ulcers, and duodenal ulcers), ocular disorders, corneal wounds, diabetic nephropathy, impaired neuro-logical function, Alzheimer's disease, atherosclerosis, peritoneal and sub-dermal adhesion, any disease wherein fibrosis is a major component, including, but not limited to kidney fibrosis, lung fibrosis and liver fibrosis, for example, hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), alcohol-induced hepatitis, haemochromatosis, primary biliary cirrhosis, restenosis, retroperitoneal fibrosis, mesenteric fibrosis, endometriosis, keloids, cancer, abnormal bone function, inflammatory disorders, scarring and photo-aging of the skin.

Inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include asthma of whatever type or genesis including both intrinsic (non-allergic) asthma and extrinsic (allergic) asthma. Treatment of asthma is also to be understood as embracing treatment of subjects, e.g. of less than 4 or 5 years of age, exhibiting wheezing symptoms and diagnosed or diagnosable as "wheezy infants", an established patient category of major

medical concern and now often identified as incipient or early-phase asthmatics. (For convenience this particular asthmatic condition is referred to as "wheezy-infant syndrome".) Prophylactic efficacy in the treatment of asthma will be evidenced by reduced frequency or severity of symptomatic attack, e.g. of acute asthmatic or bronchoconstrictor attack, improvement in lung function or improved airways hyperreactivity. It may further be evidenced by reduced requirement for other, symptomatic therapy, i.e. therapy for or intended to restrict or abort symptomatic attack when it occurs, for example anti-inflammatory (e.g. corticosteroid) or bronchodilatory. Prophylactic benefit in asthma may in particular be apparent in subjects prone to "morning dipping". "Morning dipping" is a recognised asthmatic syndrome, common to a substantial percentage of asthmatics and characterised by asthma attack, e.g. between the hours of about 4 to 6 am, i.e. at a time normally substantially distant from any previously administered symptomatic asthma therapy.

Other inflammatory or obstructive airways diseases and conditions to which the present invention is applicable include adult/acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary or airways disease (COPD or COAD), including chronic bronchitis, or dyspnea associated therewith, emphysema, as well as exacerbation of airways hyperreactivity consequent to other drug therapy, in particular other inhaled drug therapy. The invention is also applicable to the treatment of bronchitis of whatever type or genesis including, e.g., acute, arachidic, catarrhal, croupus, chronic or phthinoid bronchitis. Further inflammatory or obstructive airways diseases to which the present invention is applicable include pneumoconiosis (an inflammatory, commonly occupational, disease of the lungs, frequently accompanied by airways obstruction, whether chronic or acute, and occasioned by repeated inhalation of dusts) of whatever type or genesis, including, for example, aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis and byssinosis.

Preferably the disease or condition mediated by ALK-5 inhibition or ALK-4 inhibition is pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, liver fibrosis, muscular diseases, cancer or osteoporosis.

Pulmonary hypertension to be treated in accordance with the invention includes primary pulmonary hypertension (PPH); secondary pulmonary hypertension (SPH); familial PPH; sporadic PPH; precapillary pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension (PAH); pulmonary artery hypertension; idiopathic pulmonary hypertension; thrombotic pulmonary

40

- 31 -

arteriopathy (TPA); plexogenic pulmonary arteriopathy; functional classes I to IV pulmonary hypertension; and pulmonary hypertension associated with, related to, or secondary to, left ventricular dysfunction, mitral valvular disease, constrictive pericarditis, aortic stenosis, cardiomyopathy, mediastinal fibrosis, anomalous pulmonary venous drainage, pulmonary
5 venoocclusive disease, collagen vascular disease, congenital heart disease, HIV virus infection, drugs and toxins such as fenfluramines, congenital heart disease, pulmonary venous hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, sleep-disordered breathing, alveolar hypoventilation disorder, chronic exposure to high altitude, neonatal lung disease, alveolar-capillary dysplasia, sickle cell disease, other coagulation
10 disorder, chronic thromboemboli, connective tissue disease, lupus, schistosomiasis, sarcoidosis or pulmonary capillary hemangiomatosis.

Pulmonary hypertension to be treated in accordance with the invention is most particularly pulmonary hypertension associated with disorders of the respiratory system and/or hypox-
15 emia, including chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, sleep-disordered breathing, alveolar hypoventilation disorders, chronic exposure to high altitude, neonatal lung disease and alveolar-capillary dysplasia, but especially chronic obstructive pulmonary disease.

20 Lung fibrosis includes idiopathic pulmonary fibrosis in particular.

Compounds of the present may also be used to treat muscle diseases including muscular atrophies (e.g. disuse), muscular dystrophies (e.g. Duchenne's Muscle Dystrophy, Becker's Muscle Dystrophy, Limb-Girdle Muscle Dystrophy, Facioscapulohumeral Dystrophy), sarco-
25 penia and cachexia.

Treatment of muscular diseases such as muscle atrophies and dystrophies is a largely unmet medical need. There are only few compounds approved for the use in assorted muscle disorders, mainly in the area of cancer-induced and HIV muscle wasting or cachexia,
30 and a few more drugs are used off-label for these indications. In addition, most of these drugs only address the weight loss and do not specifically affect muscular growth and function. There is therefore a need for effective therapies to treat functional impairments associated with muscle diseases related to cachexia (e.g. in cancer, HIV and COPD), disuse atrophy, sarcopenia and dystrophy.

47

Myostatin, a member of the transforming growth factor β (TGF β) family, is a key negative regulator of skeletal muscle mass. In double-muscle cattle and in a human body with skeletal muscle hypertrophy, different mutations in the myostatin gene were detected (McPherron et al (1997) *Nature* 387:83-90; Schuelke et al (2004) *N. Engl. J. Med.* 350:2682-2688). The important role of myostatin for skeletal muscle growth and disorders was confirmed in a wide variety of *in vivo* and *in vitro* studies. For example, muscle-specific overexpression of myostatin in mice causes loss of muscle mass (Reisz-Porszasz et al (2003) *AJP- Endo.* 285:876-888), whereas myostatin null mice have increased skeletal muscle mass and reduced body fat (Lin et al (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706). In accordance systemic administration of myostatin induces cachexia (Zimmers et al (2002) *Science* 296:1486-1488), whereas inhibition of myostatin by, for example, the myostatin neutralizing antibody JA16 increases muscle mass and strength in wildtype and dystrophic mdx mice (Bogdanovich et al (2002) *Nature* 420: 418-421.2002; Wagner et al (2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836; Wolfman et al (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(26): 15842-15846). In addition, elevated myostatin levels have been observed in both experimental and clinical muscle atrophies such as in patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV), cancer or liver cirrhosis as well as in sarcopenia of old age and under glucocorticoid-treatment (Ma et al (2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371; Gonzales-Cadavid et al (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943; see also Reisz-Porszasz et al (2003) *AJP- Endo.* 285:876-888 and Jespersen et al (2006) *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16: 74-82). These findings show the high potential of myostatin inhibitors as treatments for muscular atrophies and dystrophies.

The mode of action of myostatin is still under investigation. It is relatively well established that myostatin signals through Smad2/3 (Lee S. J. (2004) *Ann. Rev. Dev. Biol.* 20: 61-86). Moreover, mature myostatin has been shown to act via activin type IIb and activin receptor like kinase (ALK) receptors in adipocytes (Rebbarpragada et al (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23: 7230-7242). However, respective findings in skeletal muscle cells are not described. Myostatin is believed to inhibit differentiation and cause atrophy via ALK signaling. Moreover, inhibition of ALK signaling promotes skMC differentiation and causes skMC hypertrophy.

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by low bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. The osteoporotic syndrome is multi faceted, encompassing primary

42

- 33 -

disorders such as postmenopausal or age-related osteoporosis, and secondary conditions that accompany disease states or medications. The mechanical properties and composition of bone matrix, along with bone mass and architecture, are critical determinants of a bone's ability to resist fracture.

5

Thus in a further aspect the invention includes an agent of the invention for use as a pharmaceutical.

10

In a yet further aspect the invention includes a method for preventing or treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable in which an especially pharmaceutically) effective amount of an agent of the invention, or a pharmaceutically-acceptable and -cleavable ester, or acid addition salt thereof is administered to a patient in need of such treatment.

15

In a yet further aspect the invention includes a pharmaceutical composition for preventing or treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable comprising an agent of the invention, or a pharmaceutically-acceptable and -cleavable ester, or acid addition salt thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

20

In a yet further aspect the invention includes the use of an agent of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a bone condition.

25

The kinase activity of ALK5 is assessed by measuring radiolabelled phosphate [³³P] incorporation in to the generic substrate, casein. The kinase domain of human ALK5 (amino acids 200-503) is fused to an N-terminal histidine tag. The kinase activity of ALK5 is rendered constitutive via point mutation at amino acid 204 (threonine to aspartate modification, ALK5 T204D) and the kinase construct is engineered to be expressed from a baculovirus expression construct in insect cells. The purified, recombinantly-expressed histidine-tagged ALK5 T204D protein is dissolved at 5.4 mg/ml in 50 mM Tris-HCl pH 8.0, 150 mM NaCl, 5 mM DTT. ALK5 T204D is dissolved to 2.5 µg/ml in assay buffer (Assay buffer: 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂) on the day of use.

30

43

- 34 -

Test compounds and reference compounds are dissolved in assay buffer without DTT containing 5% (v/v) DMSO. Stock solutions of test and reference compounds are diluted in assay buffer with DTT (1.25 mM) containing 4.5% (v/v) DMSO. 10 µl of test or reference compound are added to the appropriate wells of 96 well U-bottomed plate. Total enzyme activity is determined by measuring ALK5 T204D activity in the absence of ALK5 kinase inhibitor reference compounds. Non-specific binding (NSB) is determined by measuring the activity of ALK5 T204D in the presence of ALK5 kinase inhibitor reference compounds. 10 µl of dephosphorylated casein stock solution (dephosphorylated casein is dissolved in ddH₂O at 20 mg/ml) is added per well (200 µg/well final assay concentration). 20 µl of ALK5 T204D (2.5 µg/ml solution) is added per well (50 ng/well final assay concentration). The plates are left to incubate at room temperature for 10 minutes.

10 µl of ATP mix is added to the well to initiate the reaction (0.66 nM [³³P]ATP/1 µM unlabelled ATP/well final assay concentration). The ATP mix is prepared as follows, unlabelled ATP (3 mM) is dissolved in ddH₂O and pH adjusted to 7.4. The stock concentration of [³³P]ATP is 10 µCi/µl. The appropriate volume of [³³P]ATP is added to unlabelled ATP solution such that the final assay concentration per well is 0.1 µCi. Following addition of the ATP mix, the plates are incubated at room temperature for 50 minutes. The kinase reaction is terminated by the addition of 50 µL Stop Buffer (20 mM Tris-HCl pH 7.4, 10 mM EDTA).

75 µl/well from the reaction plate is transferred to a Multiscreen-IP plate (MultiScreen-IP plates are prepared by added 50 µL of 70% (v/v) ethanol per well and incubated for 5 minutes at room temperature. The ethanol is removed by aspiration via a MultiScreen HTS Vacuum Manifold unit (Millipore, Cat no: MSVMHT500). The plates are washed twice by adding 200 µl/well ddH₂O). The MultiScreen-IP plate is incubated at room temperature for 30 minutes to allowing binding of casein to the plate. The MultiScreen-IP plates are washed three times by adding 200 µl/well 100 mM phosphoric acid solution and the gasket is carefully removed from the back of the MultiScreen-IP plate and the plate dried in the oven for 30 minutes. The MultiScreen-IP plate is backsealed, 50 µL of MicroscintTM20 is added, then the plates are topsealed and radiolabelled casein detected and quantified on a TopCountTM plate-reader using the ³³P scintillation protocol.

Compounds according to the invention, in this assay, show an inhibition of ALK-5 with an IC50 in the range from 1 to 10,000 nM, preferably from 2 to 2000 nM.

Using the test system mentioned above, experimentally the IC50 data shown in the

5 Examples can be found.

The agents of the invention are also useful as co-therapeutic agents for use in combination with other drug substances such as anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine, decongestant or anti-tussive drug substances, particularly in the treatment of obstructive or
10 inflammatory airways diseases such as those mentioned hereinbefore, for example as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs. An agent of the invention may be mixed with one or more other drug substances in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance(s).

15

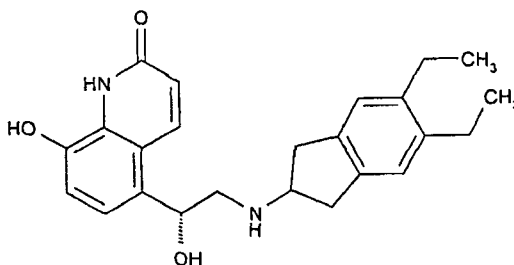
Such anti-inflammatory drugs include steroids, in particular glucocorticosteroids such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [Novartis] (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60,
20 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 and WO 05/05452; LTB4 antagonists such as
25 BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB4 ethanolamide, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 and those described in US 5451700 and WO 04/108720; LTD4 antagonists such as montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolate, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 and L-648051; Dopamine receptor agonists such as cabergoline, bromocriptine, ropinirole and 4-
30 hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)-propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone and pharmaceutically acceptable salts thereof (the hydrochloride being Viozan® - AstraZeneca); PDE4 inhibitors such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica),

45

- 36 -

CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 and WO 04/005258 (Merck),
5 WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 and WO
10 05/090345 as well as those described in WO 98/18796 and WO 03/39544. A2a agonists such as those described in EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO
15 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 and WO 04/046083; and A2b antagonists such as those described in WO 02/42298 and WO 03/042214.

Such bronchodilatory drugs include beta-2 adrenoceptor agonists. Suitable beta-2 adrenoceptor agonists include albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol, fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol, GSK159797 and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 0075114, which document is incorporated herein by reference, preferably compounds of the Examples thereof, especially a compound of formula



25

and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula I of WO 04/16601 or of formula I of WO 04/087142. Further suitable β -2-adrenoreceptor agonists include compounds, such as those described in and also compounds of EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP

46

05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, 5 WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 10 WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 or WO 06/8173.

Such bronchodilatory drugs also include other anticholinergic or antimuscarinic agents, in 15 particular ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts, glycopyrrolate, CHF 4226 (Chiesi) and SVT-40776, but also those described in EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 and WO 06/48225.

20 Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist / muscarinic antagonists such as those disclosed in US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 and WO 06/23475.

25 Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, levocetirizine, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, dimetinden, ebastine, epinastine, levocabastine, mizolastine and tefenadine as well as those 30 disclosed in WO 03/099807, WO 04/026841 and JP 2004107299.

According to a further embodiment of the invention, the agents of the invention may be employed as adjunct or adjuvant to other therapy, e.g. a therapy using a bone resorption inhibitor, for example as in osteoporosis therapy, in particular a therapy employing calcium, a

47

- 38 -

calcitonin or an analogue or derivative thereof, e.g. salmon, eel or human calcitonin, a steroid hormone, e.g. an estrogen, a partial estrogen agonist or estrogen-gestagen combination, a SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) e.g. raloxifene, lasofoxifene, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial A), vitamin D or an analog thereof or PTH, a PTH
5 fragment or a PTH derivative e.g. PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ or PTS 893.

The agents of the invention may further be employed in combination with human insulin-like growth factor1 or IGF1, however formulated or stabilized, such as IPLEX™ as developed by
10 Insmed Inc or as described in US 2006/0166328.

In accordance with the foregoing, the present invention also provides a method for the treatment of an obstructive or inflammatory airways disease which comprises administering to a subject, particularly a human subject, in need thereof an agent of the invention, or a
15 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore described. In another aspect, the invention provides an agent of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as hereinbefore described for use in the preparation of a medicament for the treatment of an obstructive or inflammatory airways disease.

20 The agents of the invention may be administered by any appropriate route, e.g. orally, for example in the form of a tablet or capsule; parenterally, for example intravenously; topically to the skin, for example in the treatment of psoriasis; intranasally, for example in the treatment of hay fever; or, preferably, by inhalation, particularly in the treatment of obstructive or inflammatory airways diseases. In particular, the agents of the invention may be delivered as
25 an inhalable formulation for the treatment of COPD and asthma.

In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising an agent of the invention in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier there-
30 fore. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art.

The formulations may be parenteral compositions, e.g. for i.v., i.p., i.m. or other injection, or for infusion, for topical or transdermal administration, or for enteral administration, e.g. for

48

oral, nasal or rectal administration, e.g. capsules, slozenges, powders, liquid oral formulations (e.g. drink solutions, dispersions, syrups or pastes), tablets, dragets, powders, inhalation products, suppositories or the like.

- 5 Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g. patches.

- 10 The dosage of the active ingredient depends upon a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound employed. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or
15 within the range that yields efficacy requires a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of a drug.

- 20 The dose of a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to be administered to warm-blooded animals, for example humans of approximately 70 kg body weight, is preferably from approximately 0.5 mg to approximately 10 g, more preferably from approximately 0.7 mg to approximately 7 g per person per day, divided preferably into 1 to 3 single doses which may, for example, be of the same size, if not mentioned otherwise. Usually, children receive half of the adult dose.

- 25 The present pharmaceutical compositions, which may, if desired, comprise other pharmacologically active substances, are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, confectioning, dissolving or lyophilising processes, and comprise approximately from 1% to 99% by weight, especially from
30 approximately 1% to approximately 60%, active ingredient(s).

Pharmaceutical compositions for enteral or parenteral administration are e.g. those in dosage unit forms such as dragees, tablets, capsules or suppositories, as well as ampoules, vials, pre-filled syringes.

49

For example, pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, optionally granulating a resulting mixture and processing the mixture or granulate, if desired or necessary after the addition of suitable excipients, to tablets or dragee cores.

- 5 Suitable carriers are in particular fillers such as sugar, for example lactose, saccharose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, e.g. tricalcium phosphate or calcium biphosphate, and also binders such as starch pastes, e.g. maize, corn, rice or potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose and/or polyvinylpyrrolidone, and/or, if desired, disintegrators, such as the abovementioned starches, also carboxymethyl starch, crosslinked polyvinylpyrrolidone, agar, alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.
- 10 Excipients are in particular glidants and lubricants, for example silica, talcum, stearic acid or salts thereof such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings which can be resistant to gastric juices, using inter alia concentrated sugar solutions which may contain gum arabic, talcum, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, shellac solutions in suitable organic solvents or mixtures of solvents or, for the preparation of coatings which are resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations such as acetyl cellulose phthalate or hydroxypropyl methyl cellulose phthalate. Dyes or pigments can be added to the tablets or dragee coatings, for example to identify or indicate different doses of active ingredient.
- 15
- 20 Further pharmaceutical compositions for oral administration are dry-filled capsules made of gelatin or hypromellose and also soft sealed capsules consisting of gelatin and a plasticiser such as glycerol or sorbitol. The dry-filled capsules can contain the active ingredient in the form of granules, for example in admixture with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or glidants such as talcum or magnesium stearate, and optionally stabilisers.
- 25 In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in a suitable liquid, such as a fatty oil, paraffin oil or a liquid polyethylene glycol, to which a stabiliser can also be added.

- Suitable pharmaceutical compositions for rectal administration are e.g. suppositories, which consist of a combination of the active ingredient with a suppository base. Examples of suitable suppository bases are natural or synthetic triglycerides, paraffin hydrocarbons, polyethylene glycols and higher alkanols. It is also possible to use gelatin rectal capsules which
- 30

contain a combination of the active ingredient with a base material. Suitable base materials are e.g. liquid triglycerides, polyethylene glycols and paraffin hydrocarbons.

Particularly suitable dosage forms for parenteral administration are aqueous solutions of an active ingredient in water-soluble form, for example a water-soluble salt. The solution may be adjusted with inorganic or organic acids or bases to a physiologically acceptable pH value of about pH 4-9 or most preferably of about 5.5 – 7.5. The solutions further may be made isotonic with inorganic salts like sodium chloride, or organic compounds like sugars, sugar alcohols, or amino acids, most preferably with mannitol or glycerol. Suitable compositions are also suspensions of the active ingredient, such as corresponding oily injection suspensions, for which there are used suitable lipophilic solvents or vehicles such as fatty oils, for example sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example ethyl oleate or triglycerides, or aqueous injection suspensions which contain substances which increase the viscosity, for example sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol and/or dextran, and optionally also stabilisers.

Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

Where the inhalable form of the active ingredient is an aerosol composition, the inhalation device may be an aerosol vial provided with a valve adapted to deliver a metered dose, such as 10 to 100 μ l, e.g. 25 to 50 μ l, of the composition, i.e. a device known as a metered dose inhaler. Suitable such aerosol vials and procedures for containing within them aerosol compositions under pressure are well known to those skilled in the art of inhalation therapy. For example, an aerosol composition may be administered from a coated can, for example as described in EP-A-0642992. Where the inhalable form of the active ingredient is a nebulizable aqueous, organic or aqueous/organic dispersion, the inhalation device may be a known nebulizer, for example a conventional pneumatic nebulizer such as an airjet nebulizer, or an ultrasonic nebulizer, which may contain, for example, from 1 to 50 ml, commonly 1 to 10 ml, of the dispersion; or a hand-held nebulizer, sometimes referred to as a soft mist or soft spray inhaler, for example an electronically controlled device such as an AERx (Aradigm, US) or Aerodose (Aerogen), or a mechanical device such as a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizer which allows much smaller nebulized volumes, e.g. 10 to 100 μ l, than conventional nebulizers. Where the inhalable form of the active ingredient is the

51

- 42 -

finely divided particulate form, the inhalation device may be, for example, a dry powder inhalation device adapted to deliver dry powder from a capsule or blister containing a dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) or a multidose dry powder inhalation (MDPI) device adapted to deliver, for example, 3-25 mg of dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) per actuation. The dry powder composition preferably contains a diluent or carrier, such as lactose, and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture e.g. magnesium stearate. Suitable such dry powder inhalation devices include devices disclosed in US 3991761 (including the AEROLIZER™ device), WO 05/113042, WO 97/20589 (including the CERTIHALER™ device), WO 97/30743 (including the TWISTHALER™ device) and WO 05/37353 (including the GYROHALER™ device).

The invention also includes (A) an agent of the invention in free form, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in inhalable form; (B) an inhalable medicament comprising such a compound in inhalable form together with a pharmaceutically acceptable carrier in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising such a compound in inhalable form in association with an inhalation device; and (D) an inhalation device containing such a compound in inhalable form.

Dosages of agents of the invention employed in practicing the present invention will of course vary depending, for example, on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.0001 to 30 mg/kg, typically 0.01 to 10 mg per patient, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.01 to 100 mg/kg.

25

The invention preferably relates to a compound of the formula I in free or salt or solvate form, wherein

T₁ is a 4- to 10-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom and unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, C₁-C₈-alkoxy, C₃-C₁₀-cycloalkyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

52

- 43 -

T₂ is a 4- to 10-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom and unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, R₂, R₃, C₁-C₈-alkoxy, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)R₁ or -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl-NR₄R₅;

5

R₁ is C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl or C₂-C₈-alkynyl unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by hydroxy, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino or C₁-C₈-alkanoylamino;

10 R₂ is C₆-C₁₂-aryl or C₄-C₁₀-cycloalkenyl, each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by halo, hydroxy, R₁, R₃, R₄R₅N-C₁-C₈-alkyl, R₃-C₁-C₈-alkyl, -O-R₁, -C(=O)-R₃;

15 R₃ is a 4- to 10-membered heterocyclic group bound via a carbon atom or, if it comprises a ring nitrogen not bound to a double bond, via a ring nitrogen or a ring carbon atom, unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by halo, hydroxyl or -R₁;

R₄ and R₅ are independently hydrogen, -R₁, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, C₁-C₈-alkylamino-C₁-C₈-alkyl, di(C₁-C₈-alkyl)amino-C₁-C₈-alkyl, -C(=O)-R₁ or R₃;

20

T₃ is H, R₁, OH or NH₂, especially H; and

X is either N or CH;

25 with the proviso that if X is CH, then T₂ is a 4- or 6- to 10-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom and unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, R₂, R₃, C₁-C₈-alkoxy, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)R₁ or -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl-NR₄R₅.

30 More preferably, the invention relates to a compound of the formula I wherein

T₁ is pyridinyl bound via a ring carbon atom that is unsubstituted or substituted with C₁-C₈-alkyl;

S3

T₂ is pyridinyl bound via a carbon atom that is unsubstituted or substituted by C₁-C₈-alkyl, cyclohexenyl, phenyl that is itself unsubstituted or substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, hydroxyl-C₁-C₈-alkyl, amino-C₁-C₈-alkyl, mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkyl, morpholino, thiomorpholine, S-mono- or S,S-dioxothiomorpholino, halo, piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, piperazinyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazin-carbonyl (piperazin-C(=O)-) and N-C₁-C₈-piperazin-carbonyl; C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkanoyl-amino, hydroxyl-C₁-C₈-alkanoyl-amino, amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, C₁-C₈-alkanoyl-amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, carbamoyl, N-C₁-C₈-alkyl-carbamoyl, N-(hydroxyl-C₁-C₈-alkyl)-carbamoyl, N-(mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkyl)-carbamoyl, N-(N'-C₁-C₈-piperazinyl)-C₁-C₈-alkyl-carbamoyl, piperidinyl, hydroxyl-piperidinyl, piperazinyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, S-mono- or S,S-dio-oxo-thiomorpholinyl or by pyridinyl, or is indolyl, isoindolyl or preferably quinolinyl or isoquinolinyl,

15

T₃ is hydrogen and

X is CH or N,

20 a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

Especially, the invention relates to a compound of the formula I in free or salt or solvate form, wherein

25 T₁ is pyridin-2-yl or 6-methyl-pyridin-2-yl,

T₂ is pyridin-3-yl, 4-methyl-pyridin-3-yl,

5-(cyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl,

5-(2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

30 5-(3-hydroxyphenyl)-pyridin-3-yl,

5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-3-yl,

5-(4-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

5-(4-aminomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-aminomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

- 5-[4-(N-methylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(N-methylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl
- 5 5-(4-morpholino-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-morpholino-phenyl)-pyridin-3-yl,
5-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl,
5-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
10 [4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,
5-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,
5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
15 5-[4-(piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl,
20 5-methoxy-pyridin-3-yl, 5-ethoxy-pyridin-3-yl, 5-isopropoxy-pyridin-3-yl,
5-bromo-pyridin-3-yl,
5-(propionylamino)-pyridin-3-yl,
5-[(3-hydroxy-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5-[(4-amino-butyryl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-amino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
25 5-[(4-dimethylamino-butyryl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-dimethylamino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5-[(4-acetyl-amino-butyryl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-acetyl-amino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5-(N-ethyl-carbamoyl)-pyridin-3-yl,
30 5-[N-(3-hydroxy-propyl)-carbamoyl]-pyridin-3-yl,
5-[N-[3-(N',N'-dimethylamino)-propyl]-carbamoyl]-pyridin-3-yl, 5-[N-[2-(N',N'-dimethylamino)-ethyl]-carbamoyl]-pyridin-3-yl,
5-[N-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-carbamoyl]-pyridin-3-yl,
5-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl,

5-morpholino-pyridin-3-yl,
5-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl,
5-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl,
[3,4']bipyridin-5-yl, [3,3']bipyridin-5-yl, or
5 quinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl,

T₃ is hydrogen and

10 X is CH or N,

a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

Further preferred embodiments of the invention are given in the claims, which are
incorporated into the present description by reference.
15

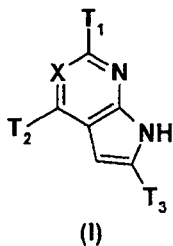
Especially preferred compounds of the present invention include compounds of formula I as
mentioned in the examples, as well as solvates and/or salts thereof.

Where the preferred compounds of the formula I, their salts and/or their solvates are
20 mentioned, also their use, the compounds for use or a method of treatment comprising the
use of the compounds or other uses and methods mentioned herein employing such one or
more preferred compounds of the formula I, their salts and/or their solvates, is included.

The invention is illustrated by the following Examples which do not limit the scope of the
25 invention.

EXAMPLES

Especially preferred compounds of the present invention include compounds of formula X



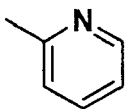
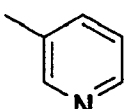
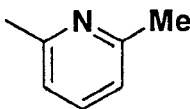
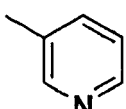
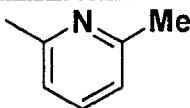
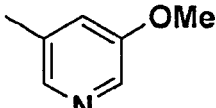
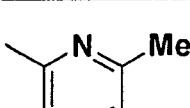
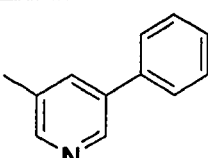
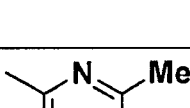
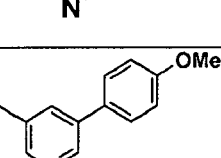
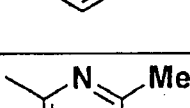
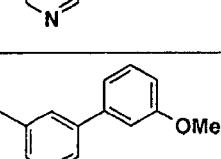
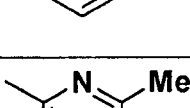
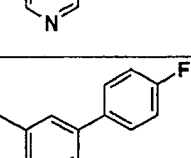
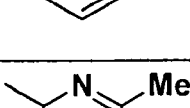
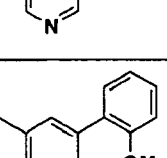
30

ST

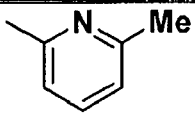
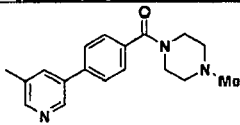
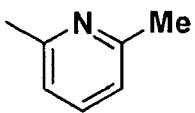
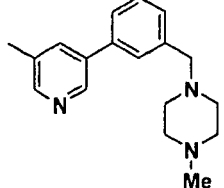
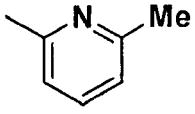
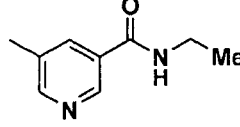
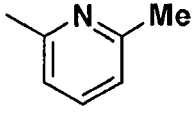
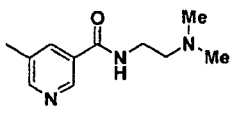
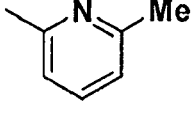
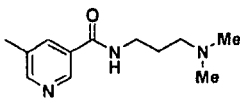
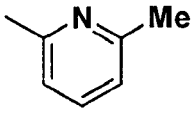
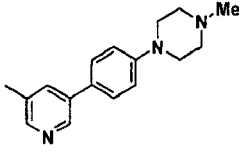
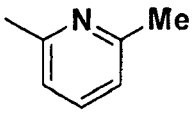
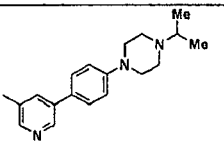
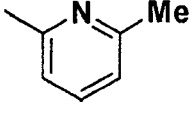
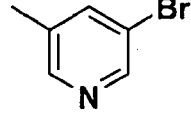
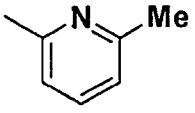
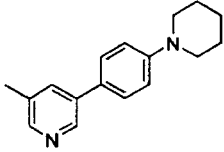
where T₁, T₂, T₃ and X are as shown in Table I below. The method of preparation being described hereinafter.

TABLE 1

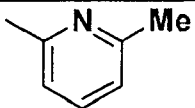
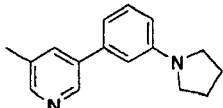
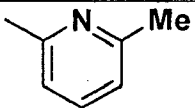
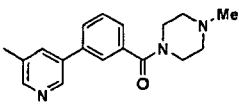
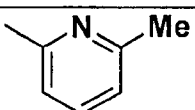
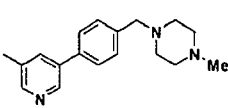
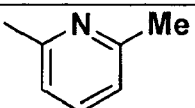
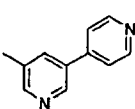
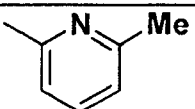
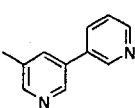
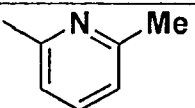
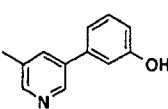
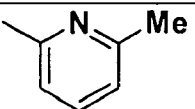
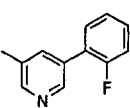
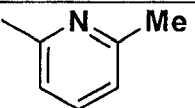
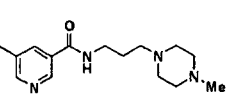
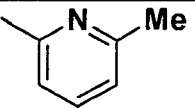
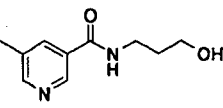
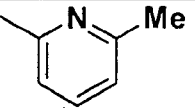
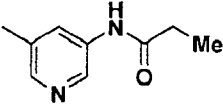
5

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
1			H	N	274	1.179	A
2			H	N	288	0.380	A
3			H	N	318	0.130	A
4			H	N	364	0.034	A
5			H	N	394	0.115	A
6			H	N	394	0.032	A
7			H	N	382	0.045	A
8			H	N	394	0.478	A

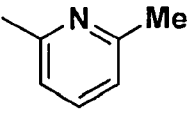
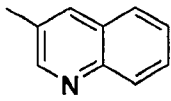
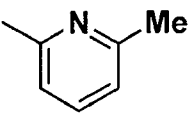
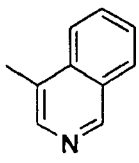
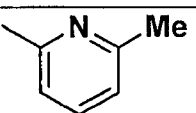
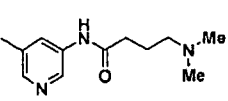
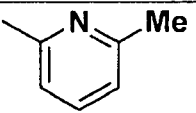
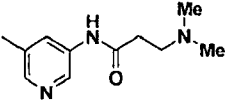
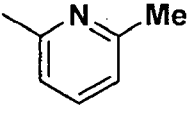
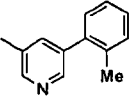
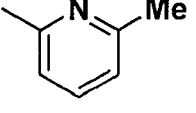
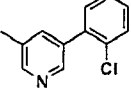
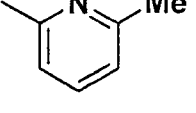
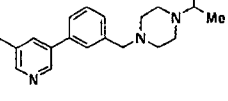
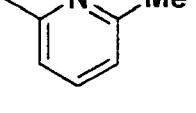
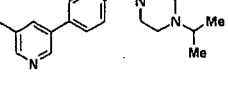
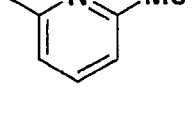
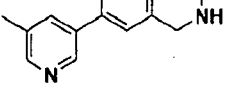
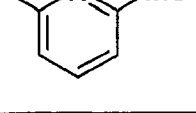
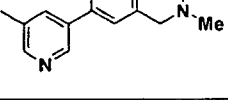
57

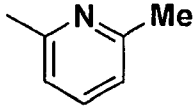
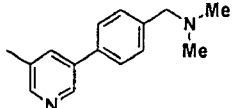
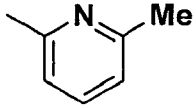
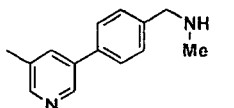
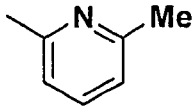
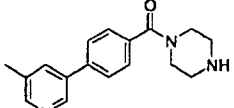
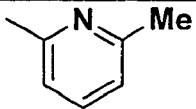
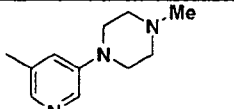
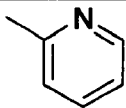
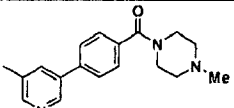
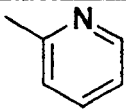
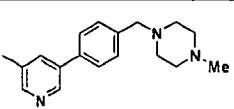
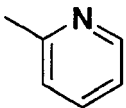
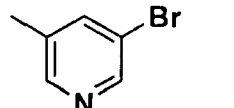
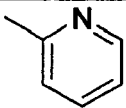
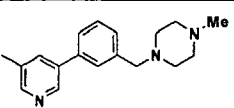
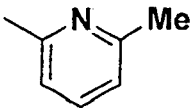
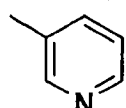
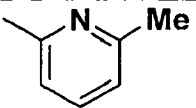
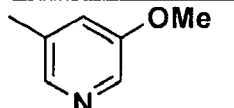
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
9			H	N	490	0.013	C
10			H	N	476	0.050	A
11			H	N	359	0.367	D
12			H	N	402	0.345	D
13			H	N	416	0.177	D
14			H	N	462		C
15			H	N	490	0.160	C
16			H	N	366/368	1.81	B
17			H	N	447	0.929	C

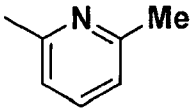
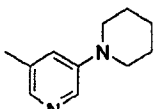
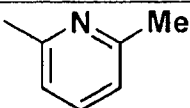
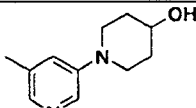
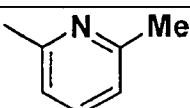
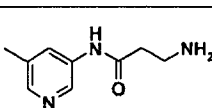
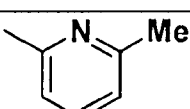
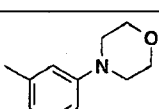
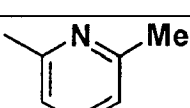
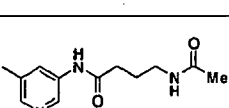
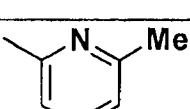
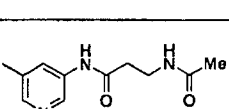
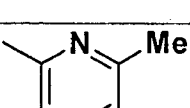
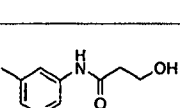
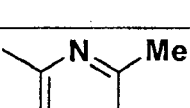
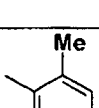
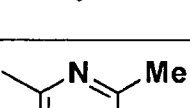
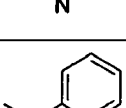
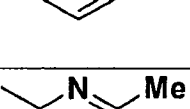
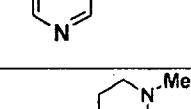
SS

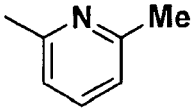
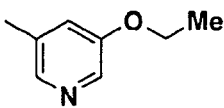
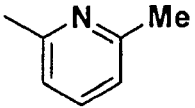
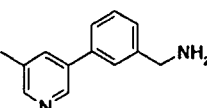
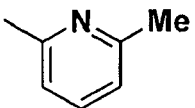
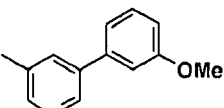
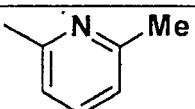
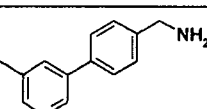
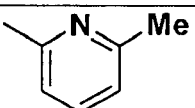
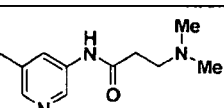
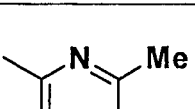
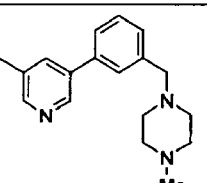
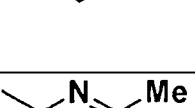
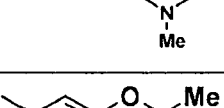
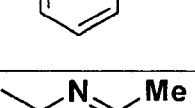
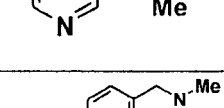
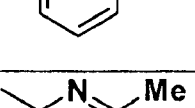
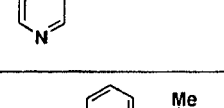
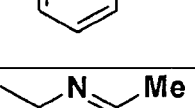
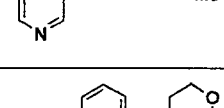
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
18			H	N	433	0.172	C
19			H	N	490		C
20			H	N	476	0.045	C
21			H	N	365	0.084	C
22			H	N	365	0.044	C
23			H	N	380	0.014	C
24			H	N	382	0.034	C
25			H	N	471	0.223	D
26			H	N	389	0.465	D
27			H	N	359	0.723	A

59

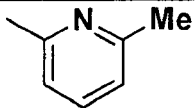
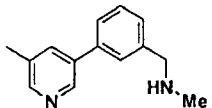
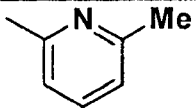
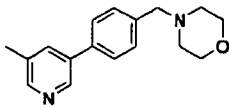
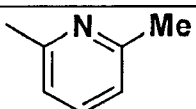
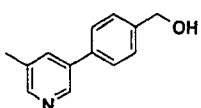
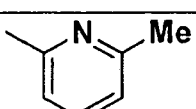
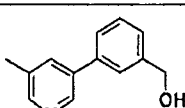
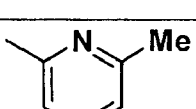
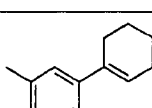
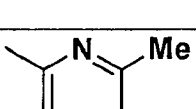
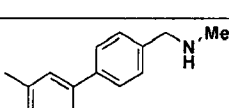
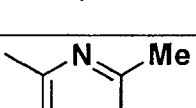
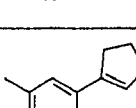
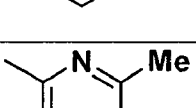
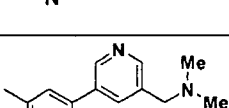
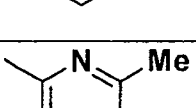
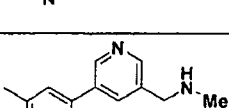
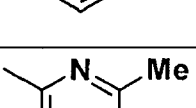
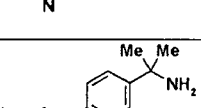
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
28			H	N	338	0.184	A
29			H	N	338	0.011	A
30			H	N	416	0.064	A
31			H	N	402	0.085	A
32			H	N	378	0.762	C
33			H	N	398	0.090	C
34			H	N	504	0.051	C
35			H	N	504	0.044	C
36			H	N	407	0.008	C
37			H	N	421	0.033	C

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
38			H	N	421	0.012	C
39			H	N	407	0.006	E
40			H	N	476	0.003	C
41			H	N	386	0.130	F
42			H	N	476	0.017	C
43			H	N	462	0.006	C
44			H	N	352/354	0.424	B
45			H	N	462	0.019	C
46			H	CH	287	0.264	A
47			H	CH	317	0.028	A

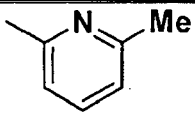
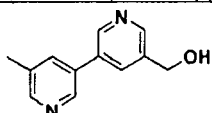
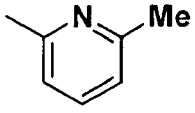
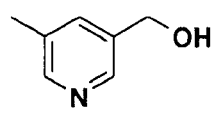
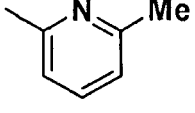
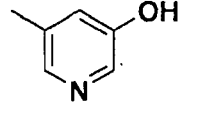
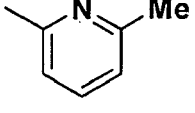
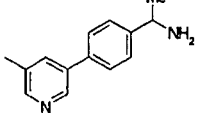
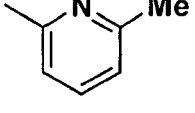
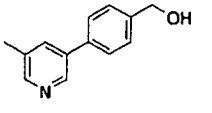
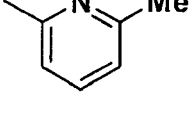
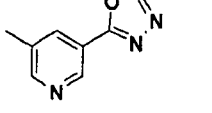
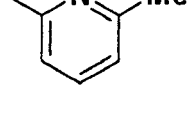
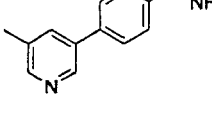
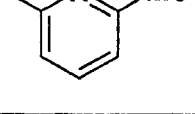
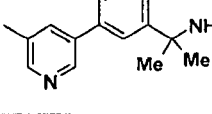
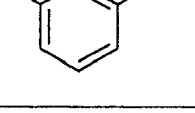
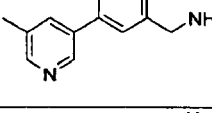
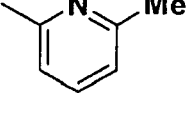
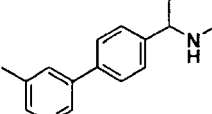
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
48			H	N	371	1.34	F
49			H	N	387	1.08	F
50			H	N	374	0.149	G
51			H	N	373	0.660	F
52			H	N	430	0.435	A
53			H	N	416	0.570	A
54			H	N	375	0.119	A
55			H	N	302	0.813	A
56			H	CH	337	<0.07	A
57			H	CH	385	0.271	A

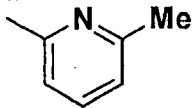
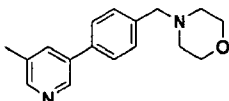
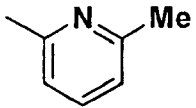
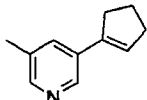
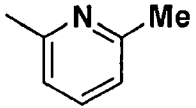
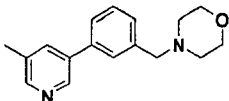
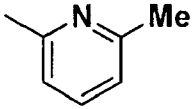
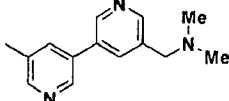
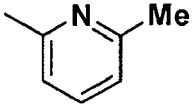
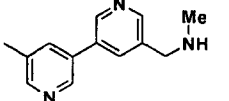
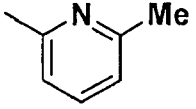
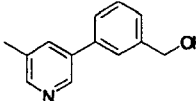
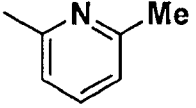
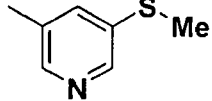
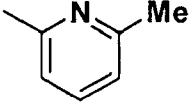
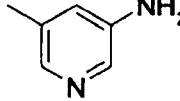
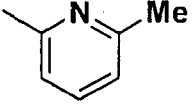
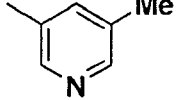
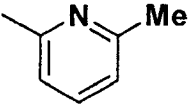
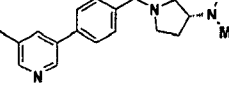
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
58			H	CH	331	0.056	A
59			H	N	393	0.030	C
60			H	CH	393	0.096	A
61			H	N	393	0.029	C
62			H	CH	401	0.040	A
63			H	CH	475	0.012	A
64			H	CH	345	0.250	A
65			H	CH	420	0.005	A
66			H	CH	420	<0.069	A
67			H	N	463	0.024	C

63

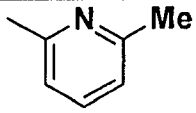
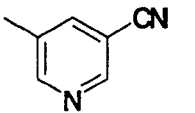
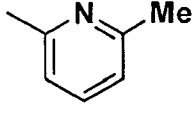
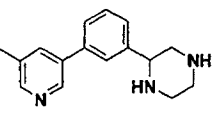
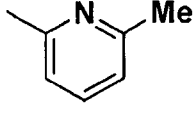
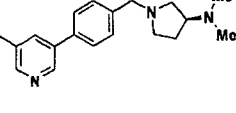
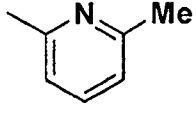
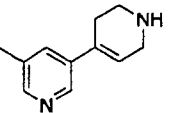
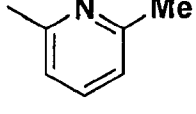
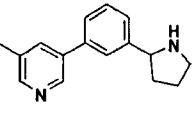
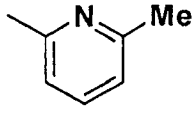
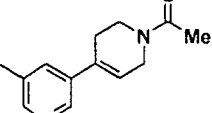
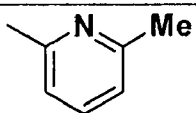
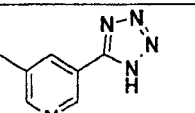
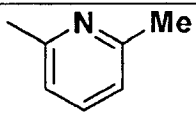
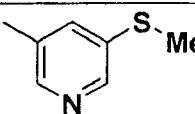
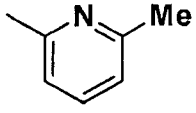
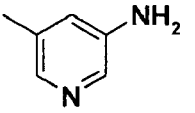
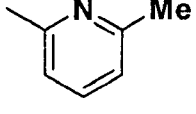
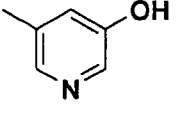
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μ M)	Route
68			H	CH	406	<0.032	E
69			H	N	463	<0.064	C
70			H	N	394	0.013	C
71			H	N	394		C
72			H	N	368	0.198	C
73			H	CH	406	0.017	A
74			H	N	354	0.163	C
75			H	N	422	0.31	C
76			H	N	408	0.117	C
77			H	N	421	0.009	G

69

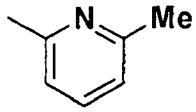
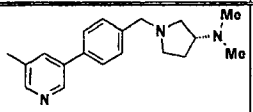
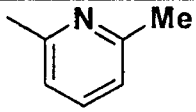
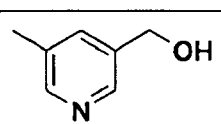
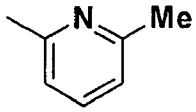
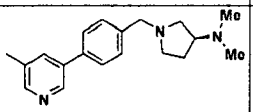
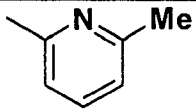
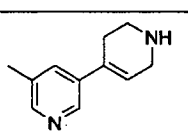
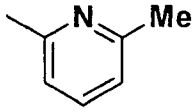
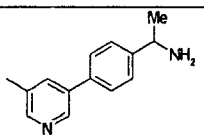
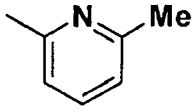
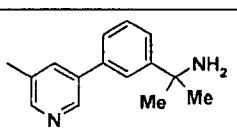
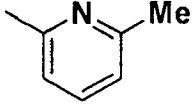
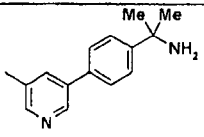
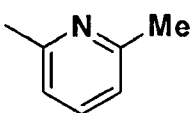
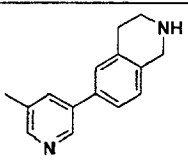
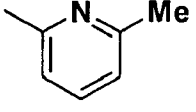
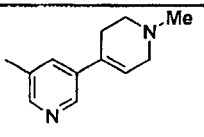
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
78			H	N	395	0.049	C
79			H	N	318	1.225	A
80			H	N	304	0.239	A
81			H	N	407	0.017	G
82			H	CH	393	0.012	A
83			H	N	356	0.557	A
84			H	CH	392	0.036	G
85			H	N	421	0.099	G
86			H	CH	392	0.008	G
87			H	N	448	0.01	C

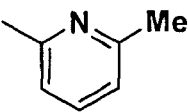
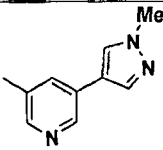
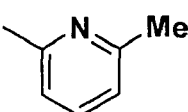
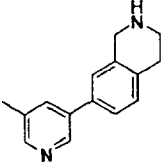
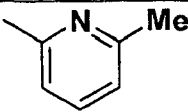
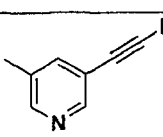
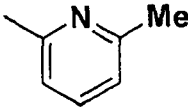
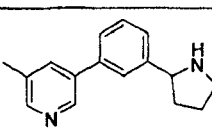
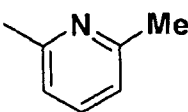
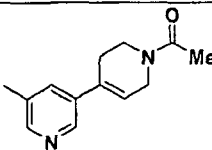
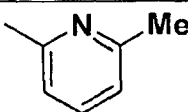
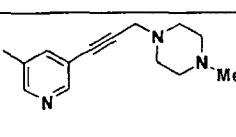
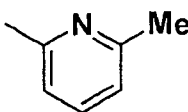
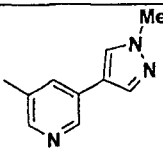
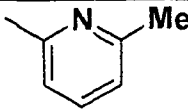
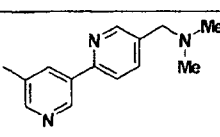
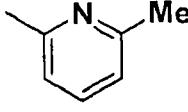
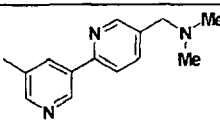
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
88			H	CH	462	0.02	A
89			H	CH	353	0.079	A
90			H	CH	462	0.066	A
91			H	CH	421	0.109	A
92			H	CH	407	0.103	A
93			H	CH	393	0.024	A
94			H	N	334	0.191	A
95			H	N	303	0.259	G
96			H	N	302	0.751	A
97			H	N	490	0.008	C

66

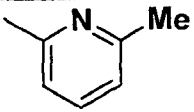
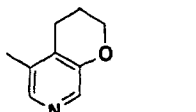
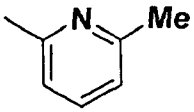
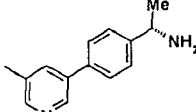
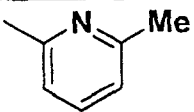
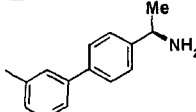
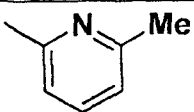
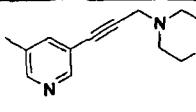
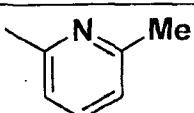
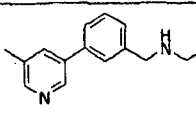
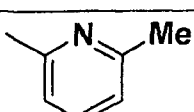
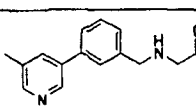
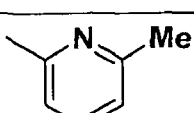
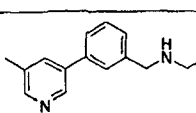
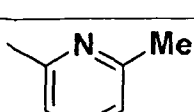
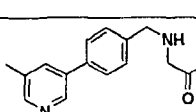
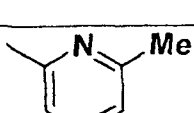
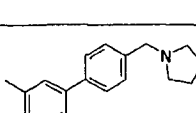
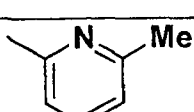
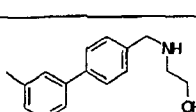
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
98			H	N	313	0.799	A
99			H	N	448	0.014	C
100			H	N	490	0.008	C
101			H	N	369	0.437	G
102			H	N	433	0.031	G
103			H	N	411	0.133	A
104			H	N	356	1.026	H
105			H	CH	333	0.115	A
106			H	CH	302	0.066	G
107			H	CH	303	0.043	A

67

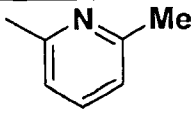
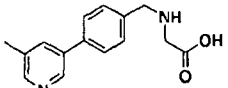
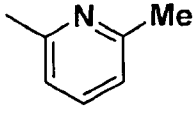
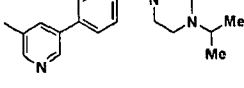
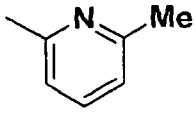
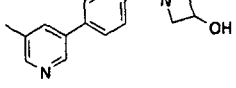
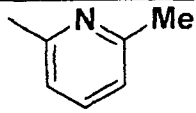
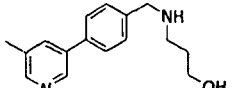
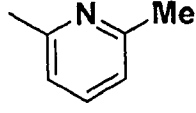
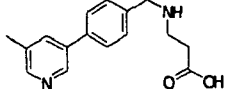
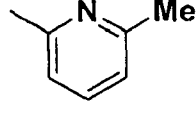
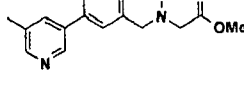
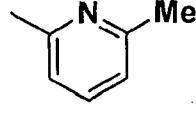
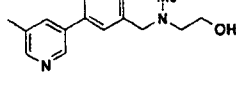
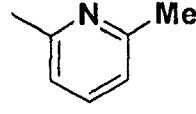
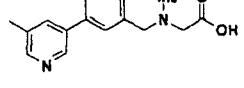
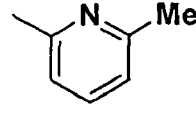
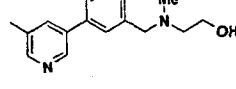
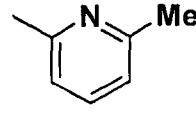
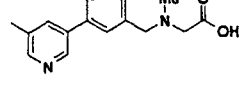
Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
108			H	CH	489	0.0046	A
109			H	CH	317	0.812	A
110			H	CH	489	0.02	A
111			H	CH	368	0.042	G
112			H	CH	406	0.007	G
113			H	CH	420	0.027	G
114			H	CH	420	0.0046	G
115			H	N	419	1.146	G
116			H	N	383	0.532	A

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
117			H	N	368	0.015	C
118			H	N	419	0.0039	G
119			H	N	312	0.292	I
120			H	CH	432	0.0036	G
121			H	CH	410	0.065	A
122			H	N	424	0.045	J
123			H	CH	367	0.0044	A
124			H	N	422	0.011	A
125			H	CH	421	0.008	A

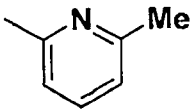
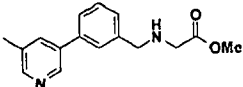
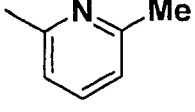
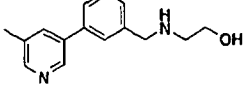
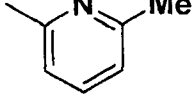
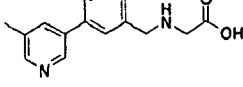
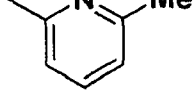
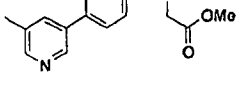
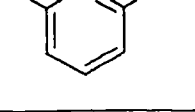
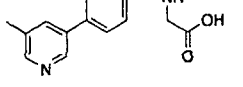
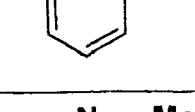
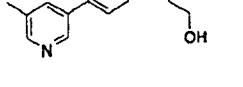
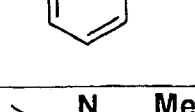
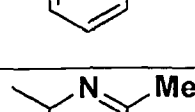
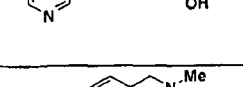
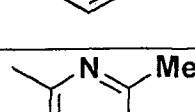
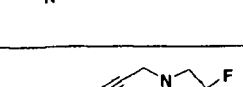
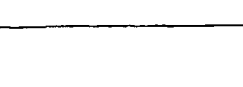
69

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
126			H	N	344	0.229	A
127			H	CH	406	0.017	G
128			H	CH	406	0.013	G
129			H	CH	423	0.016	A
130			H	CH	450	0.011	G
131			H	CH	464	0.01	G
132			H	CH	436	0.0053	K
133			H	CH	464	0.007	E
134			H	CH	482	0.039	E
135			H	CH	436	0.0033	K

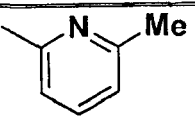
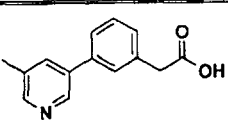
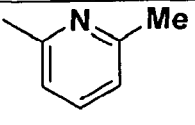
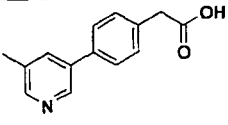
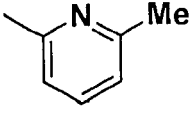
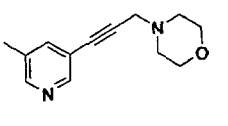
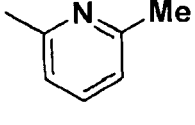
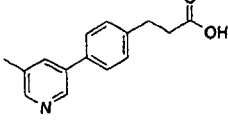
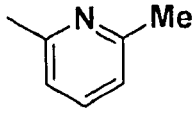
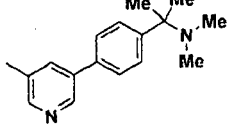
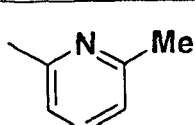
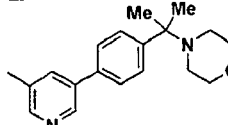
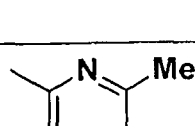
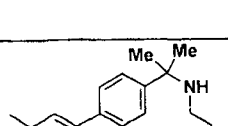
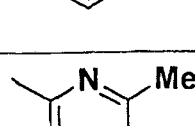
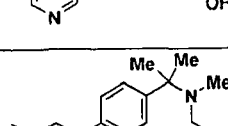
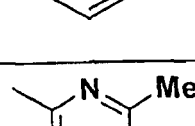
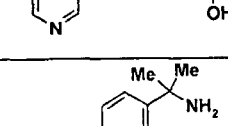
20

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
136			H	CH	450	0.01	L
137			H	CH	503	0.009	A
138			H	CH	448	0.011	E
139			H	CH	450	0.009	K
140			H	CH	464	0.0062	L
141			H	CH	478	0.017	A
142			H	CH	450	0.01	K
143			H	CH	464	0.03	L
144			H	N	451	0.019	K
145			H	N	465	0.026	L

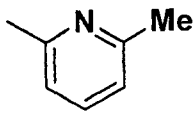
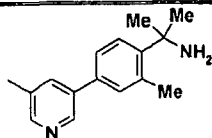
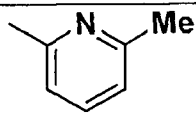
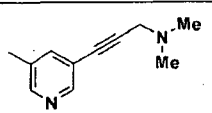
71

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Route
146			H	N	465	0.027	G
147			H	N	437	0.01	K
148			H	N	451	0.017	G
149			H	N	465	0.008	G
150			H	N	451	0.017	G
151			H	N	437	0.0058	K
152			H	CH	478	0.01	A
153			H	CH	450	0.011	K
154			H	CH	464	0.0064	L
155			H	CH	430	0.048	A

72

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μ M)	Route
156			H	CH	421	0.011	L
157			H	CH	421	0.008	L
158			H	CH	410	0.027	A
159			H	CH	435	0.0065	L
160			H	CH	448	0.0059	A
161			H	CH	490	0.019	A
162			H	CH	464	0.007	A
163			H	CH	478	0.0066	A
164			H	CH	434	0.0063	G

73

Ex.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μ M)	Route
165			H	CH	434		G
166			H	CH	368		A

General Conditions:

Mass spectra are run on an open access Agilent 1100 HPLC/Mass Spectrometer system using atmospheric pressure chemical ionisation. $[M+H]^+$ refers to mono-isotopic molecular weights.

Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) spectra are obtained on a Varian AS400 at 400 MHz. Chemical shifts are reported in delta (δ) units, parts per million (ppm) downfield from trimethylsilane.

Unless otherwise stated, all starting materials are obtained from commercial suppliers and used without further purification.

Abbreviations:

- 15 AcOH is acetic acid, Boc₂O is di-tert-butylidicarbonate, CHCl₃ is chloroform, DCM is dichloromethane, DME is dimethoxyethane, DMF is dimethylformamide, EDC is 1-ethyl-3-(3-dimethyl aminopropyl)carbodiimide, EtOAc is ethyl acetate, EtOH is ethanol, h is hour(s), HCl is hydrogen chloride, HMDS is hexamethyldisilazane, HOBT is hydroxybenzotriazole, HPLC is high performance liquid chromatography, K₂CO₃ is potassium carbonate, KOAc is potassium acetate, LAH is lithium aluminum hydride, LHMDS is lithium hexamethyldisilazide, mCPBA is meta-chloroperbenzoic acid, MeCN is acetonitrile, MeOH is methanol, MgSO₄ is magnesium sulfate, min is minute(s), NaBH₄ sodium borohydride, NaBH(OAc)₃ is sodium (triacetoxycyanoborohydride, NaCl is sodium chloride, Na₂CO₃ is sodium carbonate, NaHCO₃ is sodium bicarbonate, NaHSO₃ is sodium hydrogen sulfite, NaOH is sodium hydroxide, NaOtBu is sodium tert-butoxide, NaOMe is sodium methoxide, NH₄Cl is ammo-

nium chloride, NMP is N-methyl-2-pyrrolidone, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ is bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ is [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ is tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ is tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0), POCl_3 is phosphoryl chloride, r.t. is room temperature, TBAF is tetrabutylammonium fluoride TEA is triethylamine, TFA is trifluoroacetic acid, THF is tetrahydrofuran, Xantphos is 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphanyl)xanthene.

Route A

Example 1

10 4-Pyridin-3-yl-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

4-Chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 1**) (1 eq, 1.17 mmol, 285 mg) and pyridine-3-boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) (2 eq, 2.35 mmol, 294 mg) are dissolved in MeCN (8 ml). Then an aqueous Na_2CO_3 solution (2 M, 4 eq, 4.7 mmol, 2.3 ml) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 eq, 0.117 mmol, 84 mg) are added and the
15 resulting mixture is heated using microwave radiation at 150°C for 20 min. Alternatively $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and DME/EtOH (1:1) can be used instead of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ and MeCN. The solvents are removed in vacuo, then aqueous NaOH solution (1 M) is added, and the solution is extracted with DCM. The organic layer is dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated. The crude product is recrystallized from EtOAc affording the title compound;
20 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 12.52 (s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H), 8.76 (m, 2 H), 8.66 (td, 1 H), 8.57 (td, 1 H), 7.97 (dt, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.65 (ddd, 1 H), 7.48 (ddd, 1 H), 7.01 (d, 1 H).

25 Example 2

2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
is prepared by an analogous method to 4-pyridin-3-yl-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 1**) by replacing 4-chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 1**) with 4-chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
30 (**Intermediate 2**).

These examples namely,

4-(5-Methoxy-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 3**),
2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-phenyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 4**),

75

- 4-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 5),
- 4-[5-(3-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 6),
- 5 4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 7),
- 4-[5-(2-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 8),
- 10 4-{5-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 10),
- N-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (Example 27),
- 3-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-quinoline (Example 28),
- 4-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-isoquinoline (Example 29),
- 15 4-Dimethylamino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-butyramide (Example 30),
- 3-Dimethylamino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (Example 31),
- 4-Acetyl-amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-butyramide (Example 52),
- 20 3-Acetyl-amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (Example 53),
- 3-Hydroxy-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (Example 54),
- 25 4-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 55),
- {5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-methanol (Example 79),
- 5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ol (Example 80),
- 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 83),
- 30 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 94),
- 4-(5-Methyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 96),
- 5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinonitrile (Example 98),

26

1-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl}-ethanone (**Example 103**)

1'-Methyl-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Example 116**),

5 Dimethyl-{5'-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine (**Example 124**),

5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridine (**Example 126**),

are prepared by an analogous method to that for 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 2**) by replacing pyridine-3-boronic acid with the corresponding boronic acid or boronic ester, namely,

3-methoxy-5-pyridineboronic acid (Frontier Scientific Inc., Logan, USA),

3-phenyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 38),

3-(4-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 37),

3-(3-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 39),

3-(4-fluoro-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 40),

3-(2-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 41),

1-methyl-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-piperazine (Intermediate 42),

N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (Intermediate 43),

quinoline-3-boronic acid (Intermediate 35),

isoquinoline-4-boronic acid (Intermediate 36),

4-dimethylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-butyramide (Intermediate 44),

3-dimethylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (Intermediate 45),

4-acetylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-butyramide (Intermediate 47),

77

- 3-acetylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (Intermediate 48),
3-hydroxy-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (Intermediate 49),
5 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 50),
[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-methanol (Intermediate 105),
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ol (Intermediate 106),
3-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 109),
10 3-methylsulfanyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 120),
3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 122),
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-nicotinonitrile (Intermediate 123),
1-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl]-
ethanone (Intermediate 127),
15 1'-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl
(Intermediate 134),
dimethyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine
(Intermediate 138), or
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridine
20 (Intermediate 139), respectively.

Example 46

- 6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
is prepared by an analogous method to that for 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-
25 pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 2**) by replacing 4-chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-
d]pyrimidine (**Intermediate 1**) with 4-chloro-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridine (**Intermediate 6**).

The following examples, namely,

- 30 4-(5-Methoxy-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 47**),
4-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-isoquinoline (**Example 56**),
4-[5-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
(**Example 57**),
4-(5-Ethoxy-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 58**),

78

- 4-[5-(3-Methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
(**Example 60**),
- 3-Dimethylamino-N-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-
propionamide (**Example 62**),
- 5 4-{5-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-
pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 63**),
- 4-(5-Isopropoxy-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example**
64),
- Dimethyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
10 amine (**Example 65**),
- Dimethyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
amine (**Example 66**),
- Methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
amine (**Example 73**),
- 15 (4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol
(**Example 82**),
- 6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridine (**Example 88**),
- 4-(5-Cyclopent-1-enyl-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
20 (**Example 89**),
- 6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-
b]pyridine (**Example 90**),
- Dimethyl-{5'-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-
ylmethyl}-amine (**Example 91**),
- 25 Methyl-{5'-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-
amine (**Example 92**),
- (3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol
(**Example 93**)
- 6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example**
30 **105**),
- 5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-ol (**Example 107**),
- Dimethyl-[(*R*)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-
benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine (**Example 108**),

2A

- {5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-methanol (**Example 109**),
- Dimethyl-[(S)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine (**Example 110**),
- 5 1-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl}-ethanone (**Example 121**),
- 4-[5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 123**),
- Dimethyl-{5'-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine (**Example 125**),
- 10 4-[5-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 129**),
- 4-[5-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 137**),
- 15 [Methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Example 141**),
- [Methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Example 152**),
- 4-[5-[3-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 155**),
- 20 6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-morpholin-4-yl-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 158**),
- Dimethyl-[1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-amine (**Example 160**),
- 25 4-[5-[4-(1-Methyl-1-morpholin-4-yl-ethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 161**),
- 2-[1-Methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamino]-ethanol (**Example 162**),
- 2-[Methyl-[1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-amino]-ethanol (**Example 163**),
- 30 Dimethyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-prop-2-ynyl)-amine (**Example 166**),

86

- are prepared by an analogous method to that for 6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 46**) by replacing pyridine-3-boronic acid with the corresponding boronic acid or boronic ester, namely,
- 3-methoxy-5-pyridineboronic acid (Frontier Scientific Inc., Logan, USA),
- 5 isoquinoline-4-boronic acid (Intermediate 36),
- 1-methyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-piperazine (Intermediate 51),
- 3-ethoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 52),
- 3-(3-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate
- 10 39),
- 3-dimethylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (Intermediate 45),
- 1-methyl-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-piperazine (Intermediate 42),
- 15 3-isopropoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 53),
- dimethyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amine (Intermediate 54),
- dimethyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amine (Intermediate 55),
- 20 methyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amine (Intermediate 101),
- {4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-methanol (Intermediate 108),
- 4-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-morpholine
- 25 (Intermediate 114),
- 3-cyclopent-1-enyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 115),
- 4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-morpholine (Intermediate 116),
- 30 dimethyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine (Intermediate 117),
- methyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine (Intermediate 118),

01

- {3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-methanol
(Intermediate 119),
3-methylsulfanyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (Intermediate 120),
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ol (Intermediate 106),
5 dimethyl-((*R*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
pyrrolidin-3-yl)-amine (Intermediate 128),
[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-methanol (Intermediate 105),
dimethyl-((*S*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
pyrrolidin-3-yl)-amine (Intermediate 129),
10 1-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3',6'-dihydro-2'-H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl]-
ethanone (Intermediate 127),
3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine
(Intermediate 137),
dimethyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine
15 (Intermediate 138),
1-methyl-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-prop-2-ynyl}-
piperazine (Intermediate 144),
1-isopropyl-4-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
piperazine (Intermediate 147),
20 (methyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-
acetic acid methyl ester (Intermediate 148),
(methyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-
acetic acid methyl ester (Intermediate 150),
3-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-
25 pyridine (Intermediate 151),
4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-prop-2-ynyl}-morpholine
(Intermediate 154),
dimethyl-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-
ethyl)-amine (Intermediate 156),
30 4-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
morpholine (Intermediate 158),
2-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-
ethylamino)-ethanol (Intermediate 159),

92

2-[methyl-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-amino]-ethanol (Intermediate 160), or dimethyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-prop-2-ynyl}-amine (Intermediate 165), respectively.

5

Route B

Example 16

4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of 4-iodo-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 3**) (1 eq, 1.50 mmol, 530 mg) and 3-bromopyridine-5-boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) (1.1 eq, 1.65 mmol, 339 mg) in DME/EtOH (1:1, 6 ml) are added aqueous Na₂CO₃ solution (2 M, 3 eq, 4.50 mmol, 2.2 ml) and Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq, 0.075 mmol, 89 mg). The resulting mixture is heated using microwave radiation at 120°C for 20 min. After cooling down to r.t., the mixture is filtered and the resulting precipitate is washed with EtOH. The residue is suspended in DCM, filtered, and dried to give the title compound; [M+H]⁺ = 366/368; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.58 (s, 1 H), 9.40 (m, 1 H), 8.89 (m, 1 H), 8.79 (m, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 7.87-7.77 (m, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 2.56 (m, 3 H).

10

15

Example 44

20 4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

is prepared by an analogous method to that for 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 16**) by replacing 4-iodo-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 3**) with 4-iodo-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 4**).

25

Route C

Example 9

(4-Methyl-piperazin-1-yl)-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone

30 To a solution of 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 16**) (1 eq, 0.273 mmol, 100 mg) and 4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenylboronic acid pinacol ester (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) (1.1 eq, 0.300 mmol, 101 mg) in DME/EtOH (1:1, 2 ml), aqueous Na₂CO₃ solution (2 M, 3 eq, 0.82 mmol, 0.41 ml) and Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq, 0.014 mmol, 16 mg) are added. The resulting mixture is

63

heated using microwave radiation at 140°C for 20 min. The mixture is diluted with water, basified with aqueous NaOH (1 M), extracted with DCM, and the organic layer is dried with MgSO₄ and filtered. After evaporation of the solvent the crude product is purified by reversed phase HPLC giving the title compound; [M+H]⁺ = 490; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.09 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H), 8.98 (d, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.55-2.35 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H).

The following examples, namely,

- 10 4-{5-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 14**),
4-{5-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 15**),
2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 17**),
15 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 18**),
(4-Methyl-piperazin-1-yl)-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone (**Example 19**),
20 4-{5-[4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 20**),
5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,4']bipyridinyl (**Example 21**),
5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl (**Example 22**),
3-[5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl]-phenol (**Example**
25 **23**),
4-[5-(2-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 24**),
2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-o-tolyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 32**),
4-[5-(2-Chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
30 (**Example 33**),
4-{5-[3-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 34**),
4-{5-[4-(4-Isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 35**),

OH

- Methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine (**Example 36**),
- Dimethyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine (**Example 37**),
- 5 Dimethyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine (**Example 38**),
- (4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-piperazin-1-yl-methanone (**Example 40**),
- 3-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine
- 10 (**Example 59**),
- 4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine (**Example 61**),
- 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 67**),
- 15 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 69**),
- 4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol (**Example 70**),
- (3-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol
- 20 (**Example 71**),
- 4-(5-Cyclohex-1-enyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 72**),
- 4-(5-Cyclopent-1-enyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 74**),
- 25 Dimethyl-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine (**Example 75**),
- Methyl-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine (**Example 76**),
- {5'-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-yl}-methanol
- 30 (**Example 78**),
- 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-piperazin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 87**),
- Dimethyl-[(R)-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine (**Example 97**),



- 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-piperazin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 99**),
Dimethyl-[(S)-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine (**Example 100**),
5 4-[5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 117**),
are prepared by an analogous method to that for (4-methyl-piperazin-1-yl)-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone (**Example 9**) by replacing 4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenylboronic acid pinacol ester with the
10 corresponding boronic acid or boronic ester, namely
4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylboronic acid pinacol ester (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
1-isopropyl-4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine (Boron Molecular, Research Triangle Park, USA),
15 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperidine (Maybridge Chemical Co. Ltd., Cornwall, UK),
1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]pyrrolidine (Maybridge Chemical Co. Ltd., Cornwall, UK),
3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenylboronic acid pinacol ester (Boron Molecular,
20 Research Triangle Park, USA),
(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 7),
4-pyridineboronic acid pinacol ester (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
3-pyridineboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
3-hydroxyphenylboronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
25 2-fluorophenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
o-tolylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
2-chlorophenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 8),
4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (Intermediate 13),
30 methylaminomethyl-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 9),
dimethylaminomethyl-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 10),
dimethylaminomethyl-phenyl-4-boronic acid (Intermediate 14),
4-(piperazine-1-carbonyl)phenylboronic acid pinacol ester (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),

86

- (3-aminomethylphenyl)boronic acid hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
(4-aminomethylphenyl)boronic acid hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
- 5 morpholin-4-ylmethyl-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 11),
morpholin-4-ylmethyl-phenyl-4-boronic acid (Intermediate 15),
4-(hydroxymethyl)phenyl boronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methanol (Intermediate 57),
cyclohexen-1-yl-boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
- 10 cyclopenten-1-ylboronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
dimethyl-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amine
(Intermediate 102),
methyl-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amine
(Intermediate 103),
- 15 [5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-methanol (Intermediate 105),
2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazine (Intermediate 113),
4-((R)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (Intermediate 62),
2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazine (Intermediate 124), or
4-((S)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (Intermediate 63),
- 20 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

Example 42

- (4-Methyl-piperazin-1-yl)-{4-[5-(2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-methanone
- 25 is prepared by an analogous method to that for (4-methyl-piperazin-1-yl)-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone (**Example 9**) by replacing 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 16**) with 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 30 (**Example 44**).

The following examples, namely,

4-{5-[4-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 43**),

82

4-{5-[3-(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 45**),

are prepared by an analogous method to that for (4-methyl-piperazin-1-yl)-{4-[5-(2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-methanone (**Example 42**) by

- 5 replacing 4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenylboronic acid pinacol ester with the corresponding boronic acid or boronic ester, namely,

(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-4-boronic acid (**Intermediate 12**), or

(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 7**), respectively.

10 **Route D**

Example 11

N-Ethyl-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinamide

- To a solution of 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinic acid (**Intermediate 5**) (1 eq, 0.143 mmol, 50mg) in MeCN (3 ml), ethylamine (1 eq, 0.143 mmol, 6.6 mg), EDC hydrochloride (1.5 eq, 0.215 mmol, 42 mg), HOBt (1.2 eq, 0.172 mmol, 23 mg), and TEA (5 eq, 0.720 mmol, 0.1 ml) are added. The mixture is heated using microwave radiation at 140°C for 20 min. The resulting precipitate is filtered off and washed with MeCN. Drying the solid in vacuum affords the title compound; [M+H]⁺ = 359; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.55 (d, 1 H), 9.15 (t, 1 H), 9.12 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 3.50 (q, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H).

The following examples, namely,

- N-(2-Dimethylamino-ethyl)-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinamide (**Example 12**),
- 25 N-(3-Dimethylamino-propyl)-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinamide (**Example 13**),
- N-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinamide (**Example 25**),
- N-(3-Hydroxy-propyl)-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
- 30 nicotinamide (**Example 26**),
- are prepared by an analogous method to that for N-ethyl-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinamide (**Example 11**) by replacing ethylamine with the corresponding amine, namely



2-dimethylaminoethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
3-dimethylamino-1-propylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
1-(3-aminopropyl)-4-methylpiperazine (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany), or
1-aminopropanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

5

Route E

Example 39

Methyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine

- 10 To a suspension of 4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 58**) (1 eq, 0.243 mmol, 100 mg) and methylamine hydrochloride (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 0.243 mmol, 16.7 mg) in DCM (1 ml) is added AcOH (1.1 eq, 0.267 mmol, 15.3 μ l). The solution is stirred for 5 min, then NaBH(OAc)₃ (1.05 eq, 0.255 mmol, 57 mg) is added. After stirring the resulting mixture at r.t.
- 15 for 1.5 h the solvents are removed in vacuo. The residue is taken up in aqueous NaHCO₃ solution and extracted with DCM. The organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄, and filtered. The solvents are removed in vacuo and purification of the residue by reversed phase HPLC is yielding the title compound; [M+H]⁺ = 407; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.52 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.83 (t, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.49-7.46 (m, 3 H), 7.32 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).
- 20

Example 68

- 25 Methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine
- is prepared by an analogous method to that for methyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine (**Example 39**) by replacing 4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 58**) with 3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 60**).
- 30

Example 133

(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester

89

is prepared by an analogous method to that for methyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine (**Example 39**) by replacing 4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 58**) with 4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 185**) and methylamine hydrochloride with amino-acetic acid methyl ester (Rare Chemicals GmbH, Kiel, Germany).

The following examples, namely,
4-{5-[4-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 134**),
1-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-azetidin-3-ol (**Example 138**),
are prepared by an analogous method to that for (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 133**)
by replacing amino-acetic acid methyl ester with the corresponding amine, namely,
3,3-difluoro-pyrrolidine hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany), or
azetidin-3-ol (Davos Chemical Corporation, Upper Saddle River, USA), respectively.

Route F

20 Example 41

4-[5-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 16**) (1 eq, 0.81 mmol, 300 mg) in THF (5 ml), 1-methylpiperazine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1.25 eq, 1.01 mmol, 0.114 ml), Pd₂(dba)₃ (0.04 eq, 0.032 mmol, 29.7 mg), and 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl (0.08 eq, 0.065 mmol, 25.5 mg) are added. After addition of LHMDS (1 M in THF, 2.2 eq, 1.8 mmol, 1.8 ml) the mixture is refluxed for 5 h, cooled down and quenched by addition of aqueous HCl solution (2M, 5 ml). The mixture is adjusted to pH 6 using aqueous NaOH solution and washed with ethyl acetate. The aqueous layer is adjusted to pH 12 and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. Purification by reversed phase HPLC is giving the title compound, [M+H]⁺ = 422; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.20 (s, 1 H), 9.06-9.03 (m, 2 H), 8.74 (d, 1 H), 8.67 (t, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H).

d0

The following examples, namely,

5'-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl (**Example 48**),

5 5'-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-ol (**Example 49**),

2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 51**),

are prepared by an analogous method to that for 4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-

10 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 41**) by replacing 1-methylpiperazine with the corresponding amine, namely,

piperidine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),

piperidin-4-ol (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), or

morpholine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

15

Route G

Example 50

3-Amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide

20 A solution of (2-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ylcarbamoyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 59**) (1 eq, 1.54 mmol, 774 mg) in DCM (100 ml) is cooled to 5°C using an ice bath. Then TFA (20 eq, 32.7 mmol, 2.52 ml) is added within 5 min, the cooling bath is removed, and the mixture is stirred for 1 h at r.t. After addition of saturated aqueous K₂CO₃ solution the layers are separated and the aqueous layer is concentrated. The residue is taken up in MeCN, filtered, and the filtrate is concentrated. Column chromatography (DCM/MeOH/NH₃) yields the title compound; [M+H]⁺ = 374; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.59 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (m, 2 H), 8.38 (m, 1 H), 7.88-7.76 (m, 2 H), 7.38-7.11 (m, 3H), 6.97 (s, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

30

The following examples, namely,

1-Methyl-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 77**),

a1

- 1-(4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 81**),
- 4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine (**Example 84**),
- 5 1-Methyl-1-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 85**),
- 3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine (**Example 86**),
- 5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ylamine (**Example 95**),
- 10 5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Example 101**),
- 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 102**),
- 5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-ylamine (**Example 106**),
- 15 5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Example 111**),
- 1-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 112**),
- 1-Methyl-1-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 113**),
- 20 1-Methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 114**),
- 6-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (**Example 115**),
- 25 7-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (**Example 118**),
- 6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 120**),
- (S)-1-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 127**),
- 30 (R)-1-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 128**),
- (3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid (**Example 130**),

- (3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 131**), (3-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 146**), (3-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid (**Example 148**),
- 5 (4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 149**), (4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid (**Example 150**),
- 10 1-Methyl-1-(3-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 164**), 1-Methyl-1-(2-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine (**Example 165**),
- are prepared by an analogous method to that for 3-amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (**Example 50**) by (2-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-carbamoyl)-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 59**) with the corresponding carbamic acid tert-butyl ester, namely,
- 15 [1-methyl-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-henyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 166**),
- 20 [1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 169**), (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 175**),
- [1-methyl-1-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-henyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 168**),
- 25 (3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 176**), (5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 172**),
- 30 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 173**), 2-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 169**),

Q3

- {5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 177),
- 5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 178),
- 5 [1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 179),
- [1-methyl-1-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 180),
- [1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 181),
- 10 6-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 170),
- 7-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 171),
- 15 2-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 182),
- [(S)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 183),
- [(R)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 184),
- 20 [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (Intermediate 191),
- [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 192),
- 25 [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 193),
- [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (Intermediate 194),
- [tert-butoxycarbonyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 195),
- 30 [tert-butoxycarbonyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (Intermediate 196),
- [1-methyl-1-(3-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 189), or

af

[1-methyl-1-(2-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 190), respectively.

Route H

5 Example 104

2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

A mixture of 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinonitrile (Example 98) (1 eq, 0.8 mmol, 250 mg), sodium azide (4.5 eq, 3.6 mmol, 234 mg), ammonium chloride (4.5 eq, 3.6 mmol, 193 mg), and DMF (2.5 ml) is heated using microwave radiation for 40 min at 120°C. The solvent is removed in vacuo, and the crude mixture is purified by column chromatography (DCM/MeOH/NH₃) giving the title compound; [M+H]⁺ = 356; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.46 (d, 1 H), 9.36 (d, 1 H), 9.28 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 2.70 (s, 3 H).

15

Route I

Example 119

4-(5-Ethynyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a solution of 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Intermediate 216) (1 eq, 0.181 mmol, 70 mg) in THF (2 ml) is added TBAF (1 M in THF, 2 eq, 0.36 mmol, 0.36 ml). The resulting mixture is stirred for 10 min at r.t., then the solvent is removed in vacuo. Water is added, then the mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is washed with sat. aqueous NaCl solution, dried with MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product is recrystallized from EtOAc giving the title compound; [M+H]⁺ = 312; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.90 (s, 1 H), 9.47 (d, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.70-8.64 (m, 2 H), 7.84 (t, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 3.22 (s, 1 H), 2.74 (s, 3 H).

25

Route J

30 Example 122

4-{5-[3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

To a suspension of 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Example 16) (1 eq, 0.669 mmol, 245 mg) in DME (3.5 ml) are added TEA (2

eq, 1.34 mmol, 135 mg), copper (I) iodide (0.5 eq, 0.335 mmol, 63.7 mg), Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq, 0.067 mmol, 77 mg), and 1-ethyl-4-prop-2-ynyl-piperazine (Tyger Scientific, Ewing, USA) (1 eq, 0.669 mmol, 92 mg). The resulting mixture is heated using microwave radiation for 20 min at 120°C. The mixture is filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. 2M aqueous HCl is added, and the mixture is washed with DCM. The aqueous layer is adjusted to pH 10 using 2M aqueous NaOH, and extracted with DCM. The organic layer is dried over MgSO₄, and the solvents are removed in vacuo. The crude mixture is purified using reversed phase HPLC to give the title compound; [M+H]⁺ = 424; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.23 (s, 1 H), 9.40 (d, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.61 (t, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.32 (d, 1H), 6.85 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.70-2.50 (m, 8 H), 2.33 (s, 3 H).

Route K

Example 132

2-(3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol

To a solution of (3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 131**) (1 eq, 0.216 mmol, 100 mg) in THF (2.5 ml) at 0°C is added LAH (1M in THF, 0.8 eq, 0.173 mmol, 0.173 ml). The resulting suspension is allowed to warm to r.t. and then stirred for 1 h at this temperature. After cooling to 0°C sat. aqueous Na₂SO₄ solution is added, and the mixture is stirred for additional 30 min. The suspension is filtered and concentrated under reduced pressure. Addition of 4 M aqueous NaOH solution is followed by extraction with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product is recrystallized using EtOAc/MeCN to give the title compound; [M+H]⁺ = 436; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.98 (d, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.50 (t, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.89 (s, 2 H), 3.69 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 2.62 (s, 3 H).

The following examples, namely,

2-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol (**Example 135**),

3-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propan-1-ol (**Example 139**),

96

- 2-[Methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-ethanol (**Example 142**),
- 2-[Methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-ethanol (**Example 144**),
- 5 2-(3-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol (**Example 147**),
- 2-(4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol (**Example 151**),
- 10 2-[Methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-ethanol (**Example 153**),
- are prepared by an analogous method to that for 2-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol (**Example 132**) by replacing (3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 131**) with the corresponding ester, namely,
- 15 (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 133**),
- 3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propionic acid ethyl ester (Intermediate 222),
- [methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Example 141**),
- 20 [methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 174),
- (3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 146**),
- 25 (4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 149**), or
- [methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Example 152**), respectively.

30 **Route L****Example 136**

(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid

A7

To a solution of (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 133**) (1 eq, 0.216 mmol, 100 mg) in MeOH (10 ml) is added aqueous NaOH solution (1 M, 25 eq, 5.39 mmol, 5.39 ml). The resulting mixture is stirred for 1 h at r.t. Water is added, then the mixture is adjusted to pH 4 using AcOH, then washed with DCM/isopropanol (3:1). The aqueous layer is concentrated in vacuo, and the remaining residue is purified by column chromatography (DCM/MeOH/NH₃) and subsequent reversed phase HPLC giving the title compound; [M+H]⁺ = 450; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.01 (m, 1 H), 8.92 (m, 1 H), 8.52 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.25 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3 H), 7.69-7.62 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H), 6.73 (d, 1H), 4.32 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 2.69 (s, 3H).

The following examples, namely,
3-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propionic acid (**Example 140**),
15 [Methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Example 143**),
Methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Example 145**);
[Methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid acid (**Example 154**),
20 (3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid (**Example 156**),
(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid (**Example 157**),
25 3-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-propionic acid (**Example 159**),
are prepared by an analogous method to that for (4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid (**Example 136**) by replacing (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 133**) with the corresponding ester, namely,
30 3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propionic acid ethyl ester (Intermediate 222),
[methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Example 141**),

98

- [methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 174),
[methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (Example 152),
5 (3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid methyl ester (Intermediate 186),
(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid methyl ester (Intermediate 187), or
3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-propionic
10 acid methyl ester (Intermediate 188), respectively.

Preparation of intermediate compounds

Intermediate 1

- 15 4-Chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Step A: Pyridine-2-carboximidic acid methyl ester:

- Pyridine-2-carbonitrile (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 190 mmol, 20 g) is dissolved in MeOH (150 ml), then NaOMe (5.4 M in MeOH, 1.1 eq, 209 mmol, 38.7 ml) is added. The
20 resulting mixture is stirred for 16 h at r.t. The solvents are removed in vacuo, then water is added, and the resulting aqueous mixture is extracted with DCM. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and the solvent is removed in vacuo yielding the title compound; [M+H]⁺ = 138.

Step B: Pyridine-2-carboxamidine

- 25 To a solution of pyridine-2-carboximidic acid methyl ester (1 eq, 176 mmol, 24 g) in EtOH (150ml), a solution of NH₄Cl (1 eq, 176 mmol, 9.5 g) in water (40ml) is added. The resulting mixture is refluxed for 5 h. The solvents are evaporated and the residue is recrystallized from EtOH yielding the title compound; [M+H]⁺ = 122.

Step C: 2-Pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ol:

- 30 Pyridine-2-carboxamidine (1 eq, 24.8 mmol, 5.69 g) is dissolved in EtOH (60 ml). After addition of NaOMe (30% in MeOH, 1.5 eq, 37 mmol, 6.9 ml) the mixture is stirred for 3 h at r.t. and then filtered. The filtrate is added to 2-cyano-4,4-diethoxy-butyric acid ethyl ester (see Journal of Heterocyclic Chemistry (2006), 43 (6), 1523-1531) (1 eq, 24.8 mmol, 3.01 g) and the resulting mixture is heated at 80°C for 18 h. The solvents are evaporated, then water

aa

(50 ml), EtOH (50 ml) and aqueous HCl solution (2M, 50 ml) are added and the mixture is stirred at 0°C for 2 h. The mixture is adjusted to pH 8 using aqueous NaOH solution (8 M) and the resulting precipitate is filtered and washed with cold water. The crystals are dried in vacuo giving the title compound; $[M+H]^+ = 213$.

5 **Step D: 4-Chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine:**

2-Pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ol (1 eq, 5.56 mmol, 1.18 g) is added to POCl₃ (10 ml), and the resulting mixture is heated at 110°C for 18 h. The mixture is concentrated in vacuo and then water is added. The aqueous solution is heated at 40°C for 15 min, cooled down to r.t., and adjusted to pH 9 with aqueous NaOH solution (8 M). The resulting precipitate is filtered and washed with water and MeOH to give the title compound; $[M+H]^+ = 231$.

Intermediate 2

4-Chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine is prepared by an analogous method to 4-chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Intermediate 1) by replacing pyridine-2-carbonitrile (Step A) with 6-methyl-pyridine-2-carbonitrile (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA).

Intermediate 3

4-Iodo-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

20 4-Chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Intermediate 2) (1 eq, 4.09 mmol, 1.00 g) is dissolved in THF (20 ml). Then a solution of HCl in Dioxan (4 M, 5 ml) is added, and the resulting mixture is stirred for 20 min at r.t. The solvents are removed in vacuo and the remaining salt is dried overnight. It is then suspended in MeCN (12 ml), NaI is added (10 eq, 40.9 mmol, 6.13 g), and the mixture is heated using microwave radiation at 25 170°C for 40 min. The mixture is diluted with aqueous K₂CO₃ solution (10%), extracted with DCM, and the organic layer is washed with aqueous NaHSO₃ solution (15%), dried with MgSO₄ and filtered. Evaporation of the solvent leads the title compound; $[M+H]^+ = 337$.

30 **Intermediate 4**

4-Iodo-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine is prepared by an analogous method to 4-iodo-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Intermediate 3) by replacing 4-chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]py-

100

rimidine (**Intermediate 2**) with 4-chloro-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 1**).

Intermediate 5

5 5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinic acid

To a solution of 4-chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 2**) (1 eq, 1.94 mmol, 500 mg) and 3-ethoxycarbonylpyridine-5-boronic acid pinacol ester (Frontier Scientific, Logan, USA) (1.5 eq, 2.91 mmol, 820 mg) in DME/EtOH (1:1, 6 ml),
10 aqueous Na₂CO₃ solution (2 M, 3 eq, 5.80 mmol, 2.9 ml) and Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq, 0.097 mmol, 116 mg) are added. The resulting mixture is heated using microwave radiation at 120°C for 20 min. The solvents are evaporated and the remaining residue is suspended in MeOH (30 ml). The mixture is cooled to 0°C, then aqueous NaOH solution (1 M, 1.9 eq, 3.60 mmol, 3.6 ml) is added. After stirring for 10 min at this temperature, the mixture is allowed to
15 warm up to r.t. and stirred for another 1 h. After cooling down to 0°C, glacial acetic acid (5 ml) and water (100 ml) are added. The resulting precipitate is filtered and washed with water giving the title compound; [M+H]⁺ = 332.

Intermediate 6

20 4-Chloro-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Step A: 4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 7-oxide

To a solution of 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (see Journal of Organic Chemistry (2006), 71 (10), 4021-4023) (1 eq, 18.6 g, 122 mmol) in CHCl₃ at 0°C, mCPBA (1 eq, 122 mmol, 27.3 g) is added portionwise over 20 min by keeping the temperature at 0-10°C. The
25 resulting suspension is stirred for 30 min at 0-5°C, warmed up to r.t. and stirred for another 1 h. The reaction mixture is diluted with water (300 ml), then K₂CO₃ (22 g) is added, and the mixture is stirred for 30 min. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with DCM/Isopropanol (3:1). The combined organic layers are washed with aqueous K₂CO₃
30 solution, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give the title compound; [M+H]⁺ = 169.

Step B: (6-Bromo-4-chloro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-phenyl-methanone

To a solution of 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine 7-oxide (1 eq, 84.5 mmol, 15 g) in THF (100 ml), a solution of HMDS (1 eq, 84.5 mmol, 18.0 ml) in THF (50 ml) and a solution of

101

benzoyl bromide (2.5 eq, 211 mmol, 26.1 ml) in THF (50 ml) are added in parallel and dropwise over 30 min by keeping the temperature between 20-30°C. The resulting suspension is stirred at r.t. for 30 min, then diluted with aqueous NaHCO₃ solution, and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with aqueous NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. Recrystallization from isopropanol/heptane yields the title compound; [M+H]⁺ = 336.

Step C: 6-Bromo-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

(6-Bromo-4-chloro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)-phenyl-methanone (1 eq, 69.7 mmol, 23.4 g) is dissolved in MeOH (300 ml), then aqueous NaOH solution (1 M, 120 ml) is added and the resulting mixture is stirred for 18 h at r.t. The mixture is extracted with DCM and EtOAc, the extracts are combined and the solvents are removed in vacuo. Recrystallization from MeOH yields the title compound; [M+H]⁺ = 231.

Step D: 4-Chloro-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

To a solution of 6-bromo-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1 eq, 11.0 mmol, 2.76 g) in MeCN (20 ml), 2-methyl-6-tributylstannanyl-pyridine (see Chemistry, A European Journal (2005), 11 (23), 6818-6828) (1 eq, 11.0 mmol, 4.19 g) and Pd(PPh₃)₄ (0.01 eq, 0.110 mmol, 131 mg) are added. The resulting mixture is heated using microwave radiation for 15 min at 160°C. The mixture is diluted with diethyl ether and extracted with aqueous HCl solution (2 M). The aqueous layer is basified with aqueous NaOH solution (4 M) and extracted with DCM. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue is taken up in hexane and stirred at r.t. for 1 h. The suspension is filtered and dried giving the title compound; [M+H]⁺ = 244.

Intermediate 7

(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid

To a solution of 3-formylphenylboronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) (1 eq, 19.4 mmol, 3.00 g) and 1-methylpiperazine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 19.4 mmol, 2.2 ml) in DCM (25 ml), AcOH (1.1 eq, 21.3 mmol, 1.22 ml) is added. The solution is stirred for 5 min, then NaBH(OAc)₃ (1.05 eq, 20.4 mmol, 4.55 g) is added. After stirring the resulting mixture at r.t. for 1.5 h the solvents are removed in vacuo. MeCN is added and the resulting precipitate is filtered and dried to give the title compound; [M+H]⁺ = 235.

102

Intermediates 8 to 11

The following intermediates, namely,

(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 8**),

methylaminomethyl-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 9**),

5 dimethylaminomethyl-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 10**),

morpholin-4-ylmethyl-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 11**),

are prepared by an analogous method to that for (4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 7**) by replacing 1-methylpiperazine with the corresponding amine, namely,

10 1-isopropylpiperazine (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),

methylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),

dimethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), or

morpholine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

15 **Intermediate 12**

(4-Methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-4-boronic acid

is prepared by an analogous method to (4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 7**) by replacing 3-formylphenylboronic acid with 4-formylphenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA).

20

Intermediates 13 to 15 and 61 to 63

The following intermediates, namely,

4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (**Intermediate 13**),

dimethylaminomethyl-phenyl-4-boronic acid (**Intermediate 14**),

25 morpholin-4-ylmethyl-phenyl-4-boronic acid (**Intermediate 15**),

methylaminomethyl-phenyl-4-boronic acid (**Intermediate 61**)

4-((R)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (**Intermediate 62**),

4-((S)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (**Intermediate 63**),

are prepared by an analogous method to that for (4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-4-

30 boronic acid (**Intermediate 12**) by replacing 1-methylpiperazine with the corresponding

amine, namely,

1-isopropylpiperazine (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),

dimethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),

morpholine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),

103

methylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
(*R*)-3-(dimethylamino)pyrrolidine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), or
(*S*)-3-(dimethylamino)pyrrolidine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

5 Intermediates 64 and 65

The following intermediates, namely,

(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine (**Intermediate 64**),

(6-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine (**Intermediate 65**),

are prepared by an analogous method to dimethylaminomethyl-phenyl-3-boronic acid

10 (**Intermediate 10**) by replacing 3-formylphenylboronic acid with the corresponding aldehyde, namely,

5-bromo-pyridine-3-carbaldehyde (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), or

6-bromo-pyridine-3-carbaldehyde (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

15 Intermediate 66

5-Bromo-1'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl

is prepared by an analogous method to (4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 7**) by replacing 3-formylphenylboronic acid with formaldehyde and 1-methylpiperazine with 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Intermediate 214**).

20

Intermediate 67

[3-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester

is prepared by an analogous method to (4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (**Intermediate 7**) by replacing 3-formylphenylboronic acid with 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-

25 benzaldehyde (**Intermediate 24**) and 1-methylpiperazine with amino-acetic acid methyl ester (Rare Chemicals GmbH, Kiel, Germany).

Intermediate 68

[4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester

30 is prepared by an analogous method to [3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 67**) by replacing 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzaldehyde (**Intermediate 24**) with 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzaldehyde (**Intermediate 92**).

Intermediates 69 to 71

109

{[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-methyl-amino}-acetic acid methyl ester (**Intermediate 69**),
{[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-methyl-amino}-acetic acid methyl ester (**Intermediate 70**),
2-({1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-methyl-amino)-ethanol (**Intermediate 71**)

- 5 are prepared by an analogous method to 5-bromo-1'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Intermediate 66**) by replacing 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Intermediate 214**) with the corresponding amine, namely,
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 67**),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 68**), or
10 2-{1-[4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethylamino}-ethanol (**Intermediate 231**),
respectively.

Intermediate 16

- 15 3-Bromo-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine

To a solution of 3,5-dibromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 8.4 mmol, 2 g) and 4-methoxy-phenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 8.4 mmol, 1.30 g) in MeCN (12 ml), Na₂CO₃ (2 eq, 16.7 mmol, 1.79 g) and Pd(PPh₃)₄ (0.04 eq, 0.334 mmol, 398 mg) are added. The mixture is heated using microwave radiation at 140°C for 10 min. The solvents are evaporated, the residue is taken up in aqueous NaOH solution (1 M) and extracted with DCM. The organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography (hexane/EtOAc) yields the title compound; [M+H]⁺ = 264/266.

25

Intermediates 17 to 24 and 72 to 99

- The following intermediates, namely,
3-Bromo-5-phenyl-pyridine (**Intermediate 17**),
3-bromo-5-(3-methoxy-phenyl)-pyridine (**Intermediate 18**),
30 3-bromo-5-(4-fluoro-phenyl)-pyridine (**Intermediate 19**),
3-bromo-5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine (**Intermediate 20**),
1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-4-methyl-piperazine (**Intermediate 21**),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine (**Intermediate 22**),
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine (**Intermediate 23**),

105

- 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzaldehyde (**Intermediate 24**),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-methyl-amine (**Intermediate 72**),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-methanol (**Intermediate 73**),
4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamine (**Intermediate 74**),
5 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamine (**Intermediate 75**),
4-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-morpholine (**Intermediate 76**),
3-bromo-5-cyclopent-1-enyl-pyridine (**Intermediate 77**),
4-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-morpholine (**Intermediate 78**),
(5'-bromo-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-dimethyl-amine (**Intermediate 79**),
10 (5'-bromo-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-methyl-amine (**Intermediate 80**),
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-methanol (**Intermediate 81**),
5-bromo-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 82**),
{(R)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrrolidin-3-yl}-dimethyl-amine (**Intermediate 83**),
15 {(S)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrrolidin-3-yl}-dimethyl-amine (**Intermediate 84**),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 85**),
{1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(**Intermediate 86**),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
20 (**Intermediate 87**),
2-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
(**Intermediate 88**),
3-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine (**Intermediate 89**),
{(S)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate**
25 **90**),
{(R)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate**
91),
4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzaldehyde (**Intermediate 92**),
1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-4-isopropyl-piperazine (**Intermediate 93**),
30 [3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-acetic acid (**Intermediate 94**),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 95**),
3-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-propionic acid methyl ester (**Intermediate 96**),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-dimethyl-amine (**Intermediate 97**),

f 66

- {1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-3-methyl-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(Intermediate 98),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(Intermediate 99),
- 5 are prepared by an analogous method to that for 3-bromo-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine
(Intermediate 16) by replacing 4-methoxy-phenylboronic acid with the corresponding
boronic acid or boronic ester, namely,
phenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
3-methoxy-phenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
10 4-fluoro-phenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
2-methoxy-phenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 7),
dimethylaminomethyl-phenyl-4-boronic acid (Intermediate 14),
dimethylaminomethyl-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 10),
15 3-formylphenylboronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
methylaminomethyl-phenyl-4-boronic acid (Intermediate 61),
4-(hydroxymethyl)benzene boronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
(4-aminomethylphenyl)boronic acid hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe,
Germany),
20 (3-aminomethylphenyl)boronic acid hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe,
Germany),
morpholin-4-ylmethyl-phenyl-4-boronic acid (Intermediate 15),
cyclopenten-1-ylboronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
morpholin-4-ylmethyl-phenyl-3-boronic acid (Intermediate 11),
25 dimethyl-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amine
(Intermediate 102),
methyl-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amine
(Intermediate 103),
3-(hydroxymethyl)phenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
30 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid
tert-butyl ester (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
4-((R)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (Intermediate 62),
4-((S)-3-dimethylamino-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (Intermediate 63),

107

- {1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 107),
{1-methyl-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 111),
5 {1-methyl-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 104),
2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 126),
1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (Sigma-Aldrich, St.
10 Louis, USA),
{(S)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 142),
{(R)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 143),
15 4-formylphenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzeneboronic acid (Intermediate 13),
[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-acetic acid (Frontier Scientific Ltd., Logan, USA),
[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (J & W
20 PharmLab LLC, Livittown, USA),
[4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)phenyl]boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
dimethyl-{1-methyl-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-amine (Intermediate 157),
25 {1-methyl-1-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 163), or
{1-methyl-1-[2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 164), respectively.

30 **Intermediate 25**

N-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-propionamide

To a solution of propionic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1.5 eq, 8.4 mmol, 0.63 ml) in DMF (15 ml), HOBt (1.2 eq, 6.7 mmol, 0.910 g) and EDC hydrochloride (1.5 eq, 8.4 mmol,

108

- 1.65 g) are added. The resulting mixture is stirred for 1 h at r.t. Then 3-amino-5-bromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 5.6 mmol, 1.00 g) and N-methylmorpholine (3 eq, 16.8 mmol, 1.85 ml) are added and stirring is continued for 18 h at r.t. The solvents are evaporated and the residue is purified by column chromatography (hexane/EtOAc) yielding the title compound; $[M+H]^+ = 230$.

Intermediate 26N-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-3-dimethylamino-propionamide

- To a solution of 3-amino-5-bromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 11.2 mmol, 2.00 g) and 3-dimethylaminopropionic acid hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) (1 eq, 11.2 mmol, 1.74 g) in DCM (50 ml), tributylamine (3.6 eq, 40.4 mmol, 9.8 ml) and 2-chloro-1-methylpyridinium iodide (1.2 eq, 13.5 mmol, 3.54 g) are added. The resulting mixture is heated at 50°C for 4 h, then the solvents are removed in vacuo, aqueous NaOH solution (1 M) is added, and the mixture is extracted with DCM. The organic layer is dried with $MgSO_4$, filtered, and the solvent is removed in vacuo. Purification by column chromatography (DCM/MeOH) yields the title compound; $[M+H]^+ = 273$.

Intermediates 27 to 31

- The following intermediates, namely,
N-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-4-dimethylamino-butyramide (**Intermediate 27**),
[2-(5-Bromo-pyridin-3-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 28**),
4-Acetylamino-N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-butyramide (**Intermediate 29**),
3-Acetylamino-N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propionamide (**Intermediate 30**),
3-Benzyloxy-N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propionamide (**Intermediate 31**),
are prepared by an analogous method to that for N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-3-dimethylamino-propionamide (**Intermediate 26**) by replacing 3-dimethylaminopropionic acid hydrochloride with the corresponding acid hydrochloride or acid, namely,
4-(dimethylamino)butyric acid hydrochloride (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
N-tert-butyloxycarbonyl-beta-alanine (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
4-acetamidobutyric acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
N-acetyl-beta-alanine (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany), or
3-benzyloxy-propionic acid (Synthetic Communications (1988), 18 (11), 1311-1322), respectively.

109

Intermediate 32N-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-propionamide

- 5 To a solution of 3-benzyloxy-N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propionamide (**Intermediate 31**) (1 eq, 8.1 mmol, 2.8 g) in DCM (100 ml) at 0°C, boron tribromide (1 M in DCM, 1.1 eq, 8.9 mmol, 8.9 ml) is added within 10 min. The mixture is allowed to warm up to r.t. and stirred for 1 h at this temperature. The mixture is filtered, the solid residue is washed with DCM, and dried giving the title compound; $[M+H]^+ = 326$.

10

Intermediate 331-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-4-methyl-piperazine

- 15 To a solution of 3,5-dibromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 8.4 mmol, 2.0 g) and 1-methylpiperazine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 8.4 mmol, 0.94 ml) in toluene (20 ml), $Pd_2(dba)_3$ (0.02 eq, 0.167 mmol, 153 mg), Xantphos (0.06 eq, 0.50 mmol, 290 mg), and NaOtBu (1.5 eq, 12.5 mmol, 1.2 g) are added. The resulting mixture is heated using microwave radiation at 120°C for 15 min. The solvents are evaporated and aqueous HCl solution (1 M) is added. The aqueous layer is washed with DCM, adjusted to pH 10, and
20 extracted with DCM. The organic layer is dried, filtered, and concentrated to give the title compound, $[M+H]^+ = 257$.

Intermediate 343-Bromo-5-isopropoxy-pyridine

25

- To NMP (15 eq, 313 mmol, 30.4 ml), NaOtBu (1.5 eq, 31.3 mmol, 3.01 g) is added portion-wise. The mixture is stirred for 1 h at r.t., then 2-propanol (15 eq, 313 mmol, 24 ml) is added over a period of 15 min, followed by the addition of 3,5-dibromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 20.9 mmol, 5.0 g). The resulting mixture is heated at 75°C for 2 h. After
30 cooling down to r.t., toluene (30 ml) is added and the mixture is washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Purification of the crude product using column chromatography (hexane/EtOAc) yields the title compound; $[M+H]^+ = 217$.

Intermediate 35

110

Quinoline-3-boronic acid

To a solution of 3-bromoquinoline (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 14.0 mmol, 1.94 ml) in toluene/THF (4:1, 25 ml), triisopropylborate (1.2 eq, 16.8 mmol, 3.94 ml) is added. The mixture is cooled to -40°C, then n-butyl lithium (1.6 M in THF, 1.2 eq, 17 mmol, 10.5 ml) is added within 30 min. After stirring for additional 30 min at this temperature, the cooling bath is removed and the reaction mixture is allowed to warm up to -20°C before quenching with aqueous HCl solution (2 N). The mixture is adjusted to pH 7 by using aqueous NaOH solution (4 N), then it is saturated with NaCl, and extracted with THF. The organic layer is concentrated in vacuo, and the resulting solid is recrystallized in MeCN yielding the title compound, $[M+H]^+ = 173$.

Intermediates 36 and 100

The following intermediates, namely,
15 isoquinoline-4-boronic acid (**Intermediate 36**),
5-bromo-pyridine-3-boronic acid (**Intermediate 100**)
are prepared by an analogous method to that for quinoline-3-boronic acid (**Intermediate 35**) by replacing 3-bromoquinoline with the corresponding bromide, namely,
4-bromoisoquinoline (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), or
20 3,5-dibromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

Intermediate 373-(4-Methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine

25 To a solution of 3-bromo-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine (**Intermediate 16**) (1 eq, 3.56 mmol, 0.950 g) in MeCN (10 ml), bis-(pinacolate)-diboron (1.2 eq, 4.27 mmol, 1.11 g), KOAc (3 eq, 10.7 mmol, 1.05 g), and Pd(dppf)Cl₂ (0.04 eq, 0.142 mmol, 105 mg) are added. The mixture is heated using microwave radiation at 160°C for 15 min. Filtration of the mixture gives the title compound; $[M+H]^+ = 312$.

30

Intermediates 38 to 57 and 101 to 165

The following intermediates, namely,
3-phenyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 38**),

- 3-(3-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 39**),
- 3-(4-fluoro-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 40**),
- 5 3-(2-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 41**),
- 1-methyl-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-piperazine (**Intermediate 42**),
- N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (**Intermediate 43**),
- 10 4-dimethylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-butyramide (**Intermediate 44**),
- 3-dimethylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (**Intermediate 45**),
- 15 {2-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]carbonyl}-ethyl-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 46**),
- 4-acetylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-butyramide (**Intermediate 47**),
- 3-acetylamino-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide
- 20 (**Intermediate 48**),
- 3-hydroxy-N-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-propionamide (**Intermediate 49**),
- 4-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 50**),
- 1-methyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-piperazine
- 25 (**Intermediate 51**),
- 3-ethoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 52**),
- 3-isopropoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 53**),
- dimethyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amine (**Intermediate 54**),
- 30 dimethyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amine (**Intermediate 55**),
- 3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzaldehyde (**Intermediate 56**),

112

- [3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-methanol (**Intermediate 57**),
methyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amine
(**Intermediate 101**),
dimethyl-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amine
5 (**Intermediate 102**),
methyl-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylmethyl]-amine
(**Intermediate 103**),
{1-methyl-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid
tert-butyl ester (**Intermediate 104**),
10 [5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-methanol (**Intermediate 105**),
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ol (**Intermediate 106**),
{1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl
ester (**Intermediate 107**),
{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-methanol
15 (**Intermediate 108**),
3-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine
(**Intermediate 109**),
{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-carbamic acid tert-
butyl ester (**Intermediate 110**),
20 {1-methyl-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid
tert-butyl ester (**Intermediate 111**),
{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-carbamic acid tert-
butyl ester (**Intermediate 112**),
2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazine (**Intermediate 113**),
25 4-[4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl]-morpholine
(**Intermediate 114**),
3-cyclopent-1-enyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate**
115),
4-[3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl]-morpholine
30 (**Intermediate 116**),
dimethyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine
(**Intermediate 117**),
methyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine
(**Intermediate 118**),

13

- {3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-methanol
(**Intermediate 119**),
3-methylsulfanyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 120**),
5 [5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester
(**Intermediate 121**),
3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 122**),
5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-nicotinonitrile (**Intermediate 123**),
2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazine (**Intermediate 124**),
10 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic
acid tert-butyl ester (**Intermediate 125**),
2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-
butyl ester (**Intermediate 126**),
1-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl]-
15 ethanone (**Intermediate 127**),
dimethyl-((*R*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
pyrrolidin-3-yl)-amine (**Intermediate 128**),
dimethyl-((*S*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
pyrrolidin-3-yl)-amine (**Intermediate 129**),
20 (1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic
acid tert-butyl ester (**Intermediate 130**),
(1-methyl-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 131**),
(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
25 carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 132**),
6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid
tert-butyl ester (**Intermediate 133**),
1'-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl
(**Intermediate 134**),
30 7-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid
tert-butyl ester (**Intermediate 135**),
2-[3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl]-pyrrolidine-1-
carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 136**),

124

- 3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine
(Intermediate 137),
dimethyl-[5'-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl]-amine
(Intermediate 138),
- 5 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridine
(Intermediate 139),
((S)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 140),
((R)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 141),
- 10 {(S)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl
ester (Intermediate 142),
{(R)-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl
ester (Intermediate 143),
- 15 1-methyl-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-prop-2-ynyl}-
piperazine (Intermediate 144),
(tert-butoxycarbonyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-
yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-acetic acid methyl ester (Intermediate 145),
4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzaldehyde (Intermediate
- 20 146),
1-isopropyl-4-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
piperazine (Intermediate 147),
(methyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-
acetic acid methyl ester (Intermediate 148),
- 25 (tert-butoxycarbonyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
amino)-acetic acid methyl ester (Intermediate 149),
(methyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-
acetic acid methyl ester (Intermediate 150),
3-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-
pyridine (Intermediate 151),
- 30 {3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-acetic acid methyl
ester (Intermediate 152),
{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-acetic acid methyl
ester (Intermediate 153),

1/15

- 4-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-prop-2-ynyl}-morpholine
(**Intermediate 154**),
- 3-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-propionic acid
methyl ester (**Intermediate 155**),
- 5 dimethyl-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-
ethyl)-amine (**Intermediate 156**),
dimethyl-{1-methyl-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-amine
(**Intermediate 157**),
- 4-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
10 morpholine (**Intermediate 158**),
2-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-
ethylamino)-ethanol (**Intermediate 159**),
2-[methyl-(1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-
phenyl}-ethyl)-amino]-ethanol (**Intermediate 160**),
- 15 (1-methyl-1-{3-methyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-
phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 161**),
(1-methyl-1-{2-methyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-
phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 162**),
{1-methyl-1-[3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-
20 carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 163**),
{1-methyl-1-[2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-
carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 164**),
dimethyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-prop-2-ynyl}-amine
(**Intermediate 165**),
- 25 are prepared by an analogous method to that for 3-(4-methoxy-phenyl)-5-(4,4,5,5-
tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine (**Intermediate 37**) by replacing 3-bromo-5-(4-
methoxy-phenyl)-pyridine (**Intermediate 16**) with the corresponding bromide, namely,
3-bromo-5-phenyl-pyridine (**Intermediate 17**),
3-bromo-5-(3-methoxy-phenyl)-pyridine (**Intermediate 18**),
30 3-bromo-5-(4-fluoro-phenyl)-pyridine (**Intermediate 19**),
3-bromo-5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine (**Intermediate 20**),
1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-4-methyl-piperazine (**Intermediate 21**),
N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propionamide (**Intermediate 25**),
N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-4-dimethylamino-butyramide (**Intermediate 27**),

116

- N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-3-dimethylamino-propionamide (Intermediate 26),
[2-(5-bromo-pyridin-3-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 28),
4-acetylamino-N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-butyramide (Intermediate 29),
3-acetylamino-N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-propionamide (Intermediate 30),
5 N-(5-bromo-pyridin-3-yl)-3-hydroxy-propionamide (Intermediate 32),
3-bromo-4-methyl-pyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-4-methyl-piperazine (Intermediate 33),
3-bromo-5-ethoxy-pyridine (Fulcrum Scientific Ltd., Huddersfield, UK),
3-bromo-5-isopropoxy-pyridine (Intermediate 34),
10 [4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine (Intermediate 22),
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-dimethyl-amine (Intermediate 23),
3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzaldehyde (Intermediate 24), or
(3-bromo-phenyl)-methanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-methyl-amine (Intermediate 72),
15 (5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine (Intermediate 64),
(5-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amine (Maybridge Chemical Co. Ltd., Cornwall, UK),
[1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 201),
(5-bromo-pyridin-3-yl)-methanol (Maybridge Chemical Co. Ltd., Cornwall, UK),
5-bromo-pyridin-3-ol (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
20 [1-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 202),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-methanol (Intermediate 73),
3-bromo-5-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-pyridine (Apollo Scientific Ltd., Bredbury, UK),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 203),
[1-(3-bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 204),
25 [3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 205),
2-(4-bromo-phenyl)-piperazine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
4-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-morpholine (Intermediate 76),
3-bromo-5-cyclopent-1-enyl-pyridine (Intermediate 77),
4-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-morpholine (Intermediate 78),
30 (5'-bromo-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-dimethyl-amine (Intermediate 79),
(5'-bromo-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-methyl-amine (Intermediate 80),
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-methanol (Intermediate 81),
3-bromo-5-(methylthio)pyridine (Apollo Scientific Ltd., Bredbury, UK),
(5-bromo-pyridin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 212),

117

- 3-bromo-5-methylpyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
3-bromonicotinonitrile (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany),
2-(3-bromo-phenyl)-piperazine (Fluorochem Ltd, Old Glossop, UK),
5-bromo-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 82),
5 2-(3-bromo-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate 213),
1-(5-bromo-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-ethanone (Intermediate 215),
{(R)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrrolidin-3-yl}-dimethyl-amine (Intermediate 83),
{(S)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrrolidin-3-yl}-dimethyl-amine (Intermediate 84),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 85),
10 {1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(Intermediate 86),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(Intermediate 87),
6-bromo-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (ASW MedChem Inc.,
15 New Brunswick, USA),
5-bromo-1'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (Intermediate 66),
7-bromo-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (ASW MedChem Inc.,
New Brunswick, USA),
2-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Intermediate
20 88),
3-bromo-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine (Intermediate 89),
(5'-bromo-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-dimethyl-amine (Intermediate 220),
5-bromo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridine (Intermediate 221),
{(S)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate
25 90),
{(R)-1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate
91),
[(S)-1-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 206),
[(R)-1-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate 207),
30 1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-4-methyl-piperazine (Intermediate 217),
[[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-tert-butoxycarbonyl-amino}-acetic acid methyl ester
(Intermediate 208),
4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzaldehyde (Intermediate 92),
1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-4-isopropyl-piperazine (Intermediate 93),

118

- {[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-methyl-amino}-acetic acid methyl ester (Intermediate 69),
{[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-tert-butoxycarbonyl-amino}-acetic acid methyl ester
(Intermediate 209),
{[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-methyl-amino}-acetic acid methyl ester (Intermediate 70),
5 3-bromo-5-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridine (Intermediate 224),
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (Intermediate 227),
[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-acetic acid methyl ester (Intermediate 95),
4-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-morpholine (Intermediate 225),
3-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-propionic acid methyl ester (Intermediate 96),
10 {1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-dimethyl-amine (Intermediate 97),
[1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-dimethyl-amine (Intermediate 228),
4-{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-morpholine (Intermediate 230),
2-{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethylamino}-ethanol (Intermediate 231),
2-({1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-methyl-amino)-ethanol (Intermediate
15 71),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-3-methyl-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(Intermediate 98),
{1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester
(Intermediate 99),
20 [1-(4-bromo-3-methyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate
210),
[1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (Intermediate
211), or
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-dimethyl-amine (Intermediate 226), respectively.

25

Intermediate 58

- 4-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde
is prepared by an analogous method to that for (4-methyl-piperazin-1-yl)-(4-{5-[2-(6-methyl-
pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone (**Example 9**)
30 (**Route C**) by replacing 4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenylboronic acid pinacol ester
(ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) with 4-formylphenylboronic acid (Sigma-
Aldrich, St. Louis, USA).

Intermediates 166 to 171

119

The following intermediates, namely,

[1-methyl-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-henyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 166**),

[1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 169**),

[1-methyl-1-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-henyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 168**),

2-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 169**),

6-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 170**),

7-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 171**),

are prepared by an analogous method to that 4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 58**) by replacing 4-

formylphenylboronic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) with the corresponding boronic acid or boronic ester, namely,

{1-methyl-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 104**),

{1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 107**),

{1-methyl-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 111**),

2-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 126**),

6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 133**), or

7-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 135**), respectively.

Intermediate 59

(2-{5-[2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ylcarbamoyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

120

is prepared by an analogous method to that for 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 2**) (**Route A**) by replacing pyridine-3-boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) with {2-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 46**).

5

Intermediates 172 to 174

The following intermediates, namely,

{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 172**),

10 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 173**),

[methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 174**),

are prepared by an analogous method to that (2-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-

15 d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ylcarbamoyl]-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 59**) by replacing {2-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 46**) with the corresponding boronic acid or boronic ester, namely,

[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester
20 (**Intermediate 121**),

5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 125**), or

(methyl-(3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl)-amino)-acetic acid methyl ester (**Intermediate 148**), respectively.

25

Intermediate 60

3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde

is prepared by an analogous method to that for 6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Example 46**) (**Route A**) by replacing pyridine-3-boronic acid (ABCR

30 GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) with 3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzaldehyde (**Intermediate 56**).

Intermediates 175 to 190

The following intermediates, namely,

121

- (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 175**),
(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 176**),
5 {5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 177**),
5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 178**),
[1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-
10 carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 179**),
[1-methyl-1-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 180**),
[1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 181**),
15 2-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 182**),
[(S)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 183**),
[(R)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
20 ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 184**),
4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 185**),
(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid methyl ester (**Intermediate 186**),
25 (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid methyl ester (**Intermediate 187**),
3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-propionic acid methyl ester (**Intermediate 188**),
[1-methyl-1-(3-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-
30 yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 189**),
[1-methyl-1-(2-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 190**),
are prepared by an analogous method to that 3-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzaldehyde (**Intermediate 60**) by replacing 3-[5-(4,4,5,5-

22

- tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzaldehyde (**Intermediate 56**) with the corresponding boronic acid or boronic ester, namely,
- {4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 110**),
- 5 {3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 112**),
- [5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 121**),
- 5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic
- 10 acid tert-butyl ester (**Intermediate 125**),
- (1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 130**),
- (1-methyl-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 131**),
- 15 (1-methyl-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 132**),
- 2-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 136**),
- ((S)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-
- 20 carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 140**),
- ((R)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 141**),
- 4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzaldehyde (**Intermediate 146**),
- 25 {3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-acetic acid methyl ester (**Intermediate 152**),
- {4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-acetic acid methyl ester (**Intermediate 153**),
- 3-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-propionic acid
- 30 methyl ester (**Intermediate 155**),
- (1-methyl-1-{3-methyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 161**), or
- (1-methyl-1-{2-methyl-4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 162**), respectively.

123

Intermediates 191 and 192

[tert-Butoxycarbonyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Intermediate 191**) and

- 5 [tert-Butoxycarbonyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 192**)

- 4-Chloro-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Intermediate 6**) (1 eq, 3.08 mmol, 750 mg) and (tert-butoxycarbonyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-acetic acid methyl ester (**Intermediate 145**) (1 eq, 3.08 mmol, 1.49 g) are dissolved in DME/EtOH (1:1, 8 ml). Then an aqueous Na₂CO₃ solution (2 M, 2 eq, 6.16 mmol, 3.08 ml) and Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq, 0.154 mmol, 178 mg) are added and the resulting mixture is heated using microwave radiation at 130°C for 20 min. The solvents are removed in vacuo, then sat. aqueous NaHCO₃ solution is added, and the mixture is extracted with DCM. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. The crude product is purified by column chromatography (DCM/MeOH 21:1, then DCM/MeOH/NH₃ 100:300:1) yielding the pure methyl ester and the acid, respectively; [M+H]⁺ (ester) = 564, [M+H]⁺ (acid) = 550.
- 10
- 15

Intermediates 193 and 194

- 20 [tert-Butoxycarbonyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 193**) and [tert-Butoxycarbonyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Intermediate 194**) are prepared by an analogous method to that for [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Intermediate 191**) and [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 192**) by replacing 4-chloro-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (**Intermediate 6**) with 4-chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 2**).
- 25
- 30

Intermediates 195 and 196

[tert-Butoxycarbonyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 195**) and

124

[tert-Butoxycarbonyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Intermediate 196**)

are prepared is by an analogous method to that for [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester (**Intermediate 193**) and [tert-butoxycarbonyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid (**Intermediate 194**) by replacing (tert-butoxycarbonyl-{3-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-acetic acid methyl ester (**Intermediate 145**) with (tert-butoxycarbonyl-{4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-amino)-acetic acid methyl ester (**Intermediate 149**).

Intermediate 197

1-(4-Bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine

A mixture of cerium (III) chloride (3 eq, 33 mmol, 8.0 g) in THF (80 ml) is cooled to -70°C using a dry ice bath. Then methyl lithium (1.5 M, 3 eq, 33 mmol, 22 ml) is added and the resulting mixture is stirred for 90 min at -70°C, before adding a solution of 4-bromobenzonitrile (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 10.9 mmol, 2.0 g) in THF (5 ml). The mixture is stirred for additional 30 min at -70°C, then warmed to r.t. Aqueous ammonium hydroxide solution is added and the mixture is filtered over Hyflo Super-Cel®. The filtrate is concentrated in vacuo, acetic acid and water are added, and the aqueous layer is washed with DCM. The aqueous layer is adjusted to pH10 by adding aqueous ammonium hydroxide solution, then the mixture is extracted with DCM. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and the solvent is removed in vacuo yielding the title product; [M+H]⁺ = 214/216.

Intermediates 198 to 200

The following intermediates, namely,

1-(3-bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 198**),
1-(4-bromo-3-methyl-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 199**),
1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 200**),
are prepared by an analogous method to that for 1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 197**) by replacing 4-bromobenzonitrile with the corresponding nitrile, namely, 3-bromobenzonitrile (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), 4-bromo-3-methyl-benzonitrile (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), or

4-bromo-2-methyl-benzonitrile (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), respectively.

Intermediate 201

[1-(4-Bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

5

To a solution of 1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 197**) (1 eq, 10.8 mmol, 2.34 g) in THF (50 ml) are added TEA (1.5 eq, 16.2 mmol, 2.26 ml) and Boc_2O (1.1 eq, 11.9 mmol, 2.6 g). The resulting mixture is stirred for 4 h at r.t. The solvents are evaporated, sat. aqueous NaCl solution is added, and the mixture is extracted with DCM.

10 The combined organic layers are dried with MgSO_4 , filtered, and the solvents are removed under reduced pressure giving the title compound; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314/316$.

Intermediates 202 to 211

The following intermediates, namely,

15 [1-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 202**),

[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 203**),

[1-(3-bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 204**),

[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 205**),

[(S)-1-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 206**),

20 [(R)-1-(4-bromo-phenyl)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 207**),

{[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-tert-butoxycarbonyl-amino}-acetic acid methyl ester (**Intermediate 208**),

{[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzyl]-tert-butoxycarbonyl-amino}-acetic acid methyl ester (**Intermediate 209**),

25 [1-(4-bromo-3-methyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 210**),

[1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 211**),

are prepared by an analogous method to that for [1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-

30 carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 201**) by replacing 1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 197**) with the corresponding amine, namely,

1-(4-bromo-phenyl)-ethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),

4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamine (**Intermediate 74**),

1-(3-bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 198**),

126

- 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamine (Intermediate 75),
(S)-1-(4-bromo-phenyl)-ethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
(R)-1-(4-bromo-phenyl)-ethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 67),
5 [4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-benzylamino]-acetic acid methyl ester (Intermediate 68),
1-(4-bromo-3-methyl-phenyl)-1-methyl-ethylamine (Intermediate 199), or
1-(4-bromo-2-methyl-phenyl)-1-methyl-ethylamine (Intermediate 200), respectively.

Intermediate 212

- 10 (5-Bromo-pyridin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of 3-amino-5-bromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 5.7 mmol, 1.00 g) in DMF (10 ml) are added Boc₂O (1.1 eq, 6.3 mmol, 1.37 g) and TEA (0.25 eq, 1.44 mmol, 0.2 ml). The resulting mixture is stirred for 2 h at 90°C, then poured into water and
15 extracted with EtOAc. The organic layer is washed with water and sat. aqueous NaCl solution, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by column chromatography (hexane/EtOAc) to give the title compound; [M+H]⁺ = 273/275.

- 20 **Intermediate 213**

2-(3-Bromo-phenyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 2-(3-bromophenyl)pyrrolidine hydrochloride (ChemCollect GmbH, Remscheid, Germany) (1 eq, 1.89 mmol, 500 mg) in THF (10 ml) at 0°C is added LHMDS (1
25 M in THF, 2.2 eq, 4.1 mmol, 4.1 ml). The cooling bath is removed and the mixture is stirred for 10 min before adding a solution of Boc₂O (1 eq, 1.89 mmol, 411 mg) in THF (5 ml). The resulting mixture is stirred for additional 2 h, then aqueous HCl (1 M) is added and the mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo giving the title compound; [M+H]⁺ = 326/328.

30

Intermediate 214

5-Bromo-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl

is prepared by an analogous method to that for 3-amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (Example 50) (Route G) by replacing

(2-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ylcarbamoyl}-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 59**) with 5-bromo-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-carboxylic acid tert-butyl ester (**Intermediate 82**).

5 **Intermediate 215**

1-(5-Bromo-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-ethanone

- To a solution of 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl (**Intermediate 214**) (1 eq, 0.523 mmol, 125 mg) in DCM (5 ml) at 0°C is added TEA (1.1 eq, 0.575 mmol, 0.08 ml).
10 Then acetyl chloride (1.1 eq, 0.575 mmol, 0.041 ml) is added and the resulting mixture is stirred for 20 h at r.t. Additional TEA (1.1 eq, 0.575 mmol, 0.08 ml) and acetyl chloride (1.1 eq, 0.575 mmol, 0.041 ml) are added and stirring is continued for another 1.5 h. The mixture is diluted with DCM and washed with 10% aqueous K₂CO₃ solution. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure giving the
15 title compound; [M+H]⁺ = 281/283.

Intermediate 216

2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-trimethylsilyl-ethynyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

- 20 To a suspension of 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 16**) (1 eq, 0.451 mmol, 250 mg) in TEA/DMF (1:1, 6 ml) are added copper (I) iodide (0.1 eq, 0.045 mmol, 8.8 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 eq, 0.045 mmol, 32.3 mg), and trimethylsilylacetylene (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1.5 eq, 0.68 mmol, 0.098 ml). The resulting mixture is stirred at 90°C for 1 h. The solvents are removed in vacuo, then sat.
25 aqueous NaHCO₃ solution is added, and the mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is washed with sat. aqueous NaCl solution, dried with MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by reversed phase HPLC and recrystallized in EtOAc giving the title compound; [M+H]⁺ = 384.

30 **Intermediate 217**

1-[3-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-4-methyl-piperazine

is prepared by an analogous method to 4-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 122**) (**Route J**) by

28

replacing 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine with 3,5-dibromopyridine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA).

Intermediate 218

- 5 3-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-yn-1-ol
is prepared by an analogous method to 1-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-4-methyl-piperazine (**Intermediate 217**) by replacing 1-ethyl-4-prop-2-ynyl-piperazine with propargyl alcohol (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA).

10 Intermediate 219

- (6-Iodo-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine
is prepared by an analogous method to 4-iodo-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 3**) by replacing 4-chloro-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Intermediate 2**) with (6-bromo-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine (**Intermediate**
15 **65**).

Intermediate 220

(5'-Bromo-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-dimethyl-amine

- 20 To a solution of (6-iodo-pyridin-3-ylmethyl)-dimethyl-amine (**Intermediate 219**) (1 eq, 3.89 mmol, 1.02 g) in DME/EtOH (1:1, 10 ml) are added 5-bromo-pyridine-3-boronic acid (**Intermediate 100**) (1.1 eq, 4.28 mmol, 0.864 g), Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq, 0.195 mmol, 0.225 g), and aqueous Na₂CO₃ solution (4M, 3 eq, 11.7 mmol, 2.92 ml). The resulting mixture is heated using microwave radiation at 130°C for 20 min. The mixture is filtered through a pad
25 of Celite and concentrated under reduced pressure. 2M aqueous HCl is added, and the mixture is washed with DCM. The aqueous layer is adjusted to pH 11 using aqueous NaOH, and extracted with DCM. The organic layer is dried over MgSO₄, and the solvents are removed in vacuo. The crude mixture is purified using reversed phase HPLC to give the title compound; [M+H]⁺ = 292/294.

30

Intermediate 221

5-Bromo-3,4-dihydro-2H-pyranof[2,3-c]pyridine

Step A: 3-(3,5-Dibromo-pyridin-4-yl)-acrylic acid ethyl ester

29

3,5-Dibromo-pyridine-4-carbaldehyde (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1 eq, 15.1 mmol, 4.0 g) is suspended in EtOH (50 ml). Then triethyl phosphonoacetate (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (1.1 eq, 16.6 mmol, 3.32 ml) and sodium ethoxide (21% in EtOH, 1.1 eq, 16.6 mmol, 6.12 ml) are added. The resulting mixture is stirred for 15 min at r.t., before adding sat.

- 5 aqueous NaHCO₃ solution. The mixture is extracted with DCM, and the organic layer is dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography (hexane/EtOAc) yields the title compound; [M+H]⁺ = 336.

Step B: 3-(3,5-Dibromo-pyridin-4-yl)-propan-1-ol

- To a solution of 3-(3,5-dibromo-pyridin-4-yl)-acrylic acid ethyl ester (1 eq, 17.0 mmol, 5.7 g) in EtOH (100 ml) at -18°C is added NaBH₄ (2 eq, 34.0 mmol, 1.29 g). The cooling bath is removed and the mixture is stirred at r.t. for 1.5 h. Then additional NaBH₄ (0.78 eq, 13.2 mmol, 0.5 g) is added and the mixture is heated at 50°C for 6 h. After cooling to r.t., glacial acetic acid is added, then the mixture is concentrated under reduced pressure. The residue is taken up in EtOAc, and washed with aqueous HCl (1M), sat. aqueous NaHCO₃ solution, and sat. aqueous NaCl solution. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product is purified using column chromatography (hexane/EtOAc) to give the title compound; [M+H]⁺ = 295.

Step C: 5-Bromo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridine

- To a solution of 3-(3,5-dibromo-pyridin-4-yl)-propan-1-ol (1 eq, 4.41 mmol, 1.3 g) in DME (8 ml) is added copper (I) chloride (0.05 eq, 0.22 mmol, 22 mg), 2-aminopyridine (0.05 eq, 0.22 mmol, 21 mg), and NaOMe (5.4M in MeOH, 1.5 eq, 6.61 mmol, 1.22 ml). The resulting mixture is heated using microwave radiation at 70°C for 20 h. Then sat. aqueous NaHCO₃ solution is added, and the mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product is purified using column chromatography (hexane/EtOAc) to give the title compound; [M+H]⁺ = 214/216.

Intermediate 222

3-(4-{5-[6-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propionic acid ethyl ester

- 30 is prepared by an analogous method to that for (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester (**Example 133**) (**Route E**) by replacing amino-acetic acid methyl ester with 3-amino-propionic acid ethyl ester (Rare Chemicals GmbH, Kiel, Germany).

136

Intermediate 223Methanesulfonic acid 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl ester

3-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-yn-1-ol (**Intermediate 218**) (1 eq, 2.41 mmol, 510 mg) is
5 dissolved in DCM (5 ml), then TEA (1.5 eq, 3.61 mmol, 0.5 ml) and methanesulfonyl chloride
(1.5 eq, 3.61 mmol, 0.28 ml) are added. The resulting mixture is stirred for 30 min at r.t. After
addition of water the layers are separated, and the organic layer is dried with MgSO_4 ,
filtered, and concentrated under reduced pressure giving the title compound.

10 **Intermediate 224**3-Bromo-5-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridine

To a solution of methanesulfonic acid 3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl ester
(**Intermediate 223**) (1 eq, 1.95 mmol, 566 mg) in DMF (6 ml) are added K_2CO_3 (2.5 eq, 4.88
15 mmol, 674 mg) and 3,3-difluoro-pyrrolidine hydrochloride (ABCR GmbH & Co. KG,
Karlsruhe, Germany) (1.2 eq, 2.34 mmol, 336 mg). The resulting mixture is heated at 80°C
for 2 h. The reaction mixture is cooled to r.t. before adding water and extracting the mixture
with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO_4 , filtered, and the solvents are removed in
vacuo. Purification by column chromatography yields the title compound; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301/303$.

20

Intermediates 225 and 226

The following intermediates, namely,

4-[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-morpholine (**Intermediate 225**),

[3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]-dimethyl-amine (**Intermediate 226**),

25 are prepared by an analogous method to that for 3-bromo-5-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-
prop-1-ynyl]-pyridine (**Intermediate 224**) by replacing 3,3-difluoro-pyrrolidine hydrochloride
with the corresponding amine, namely,
morpholine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA),
dimethylamine (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA).

30

Intermediate 2273-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-acetic acid methyl ester

To a solution of [3-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-acetic acid (**Intermediate 94**) (1 eq, 4.1 mmol, 1.2 g) in THF (15 ml) is added thionyl chloride (1.5 eq, 6.16 mmol, 0.45 ml), and the resulting mixture is stirred for 30 min at r.t. Then MeOH (3 eq, 12.3 mmol, 0.5 ml) is added and stirring is continued for another 20 h. Addition of 10% aqueous NaHCO₃ solution is followed by extraction with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and the solvents are removed in vacuo. Purification of the crude mixture by column chromatography (hexane/EtOAc) gives the title compound; [M+H]⁺ = 306/308.

Intermediate 228

10 1-(4-Bromo-phenyl)-1-methyl-ethyl]-dimethyl-amine

To a solution of 1-(4-bromo-phenyl)-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 197**) (1 eq, 6.07 mmol, 1.3 g) in DMF (25 ml) are added paraformaldehyde (25 eq, 152 mmol, 4.56 g) and formic acid (15 eq, 91 mmol, 4.19 g). The resulting mixture is heated at 80°C for 2 h. After cooling to r.t. the mixture is filtered, and the solvent is removed under reduced pressure. Addition of water is followed by extraction with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and the solvents are removed in vacuo to give the title compound; [M+H]⁺ = 242/244.

20 **Intermediate 229**

1-[4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethylamine

is prepared by an analogous method to that for 3-amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide (**Example 50**) (**Route G**) by replacing (2-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}carbamoyl)-ethyl-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 59**) with {1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**Intermediate 87**).

Intermediate 230

4-{1-[4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethyl}-morpholine

30

A mixture of 1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 229**) (1 eq, 1.72 mmol, 500 mg), TEA (3.5 eq, 6.01 mmol, 608 mg), and 2-chloroethyl ether (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (4 eq, 6.87 mmol, 0.8 ml) in DMF (10 ml) is heated using microwave radiation at 150°C for 1 h. The mixture is concentrated under reduced pressure, then sat.

132

aqueous NaHCO₃ solution is added, followed by extraction with EtOAc. The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and the solvents are removed in vacuo. Purification of the crude mixture by column chromatography (hexane/EtOAc) gives the title compound; [M+H]⁺ = 361/363.

5

Intermediate 2312-{1-[4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethylamino}-ethanol

To a solution of 1-[4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-methyl-ethylamine (**Intermediate 229**) (1 eq, 1.72 mmol, 500 mg) in DMF (10 ml) is added NaH (1.2 eq, 2.06 mmol, 82 mg) and the resulting mixture is stirred for 30 min at r.t. Then 2-bromoethanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) (2 eq, 3.43 mmol, 0.24 ml) is added, and the mixture is heated at 100°C for 4 h. 2 M aqueous NaOH is added, and the mixture is extracted with DCM.

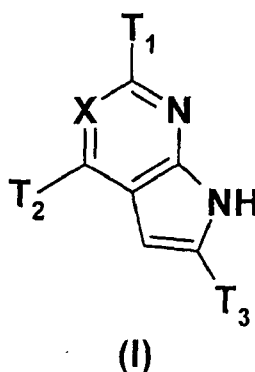
The organic layer is dried with MgSO₄, filtered, and the solvents are removed in vacuo, giving the title compound; [M+H]⁺ = 335/337.

20

133

CLAIMS

1. A compound of formula I



5

in free, salt and/or solvate form, wherein

10 T_1 is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom or C_4 - C_{15} -cycloalkenyl each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R_1 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_3 - C_{10} -cycloalkyl, C_1 - C_8 -alkylthio, halo, halo- C_1 - C_8 -alkyl, amino, C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

15 T_2 is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom and unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R_1 , R_2 , R_3 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxycarbonyl, C_1 - C_8 -alkylthio, halo, halo- C_1 - C_8 -alkyl, amino, C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)-C_1$ - C_8 -alkyl- NR_4R_5 , cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

20 R_1 is C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -alkenyl or C_2 - C_8 -alkynyl unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by carboxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy-carbonyl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy, oxo, cyano, amino, C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, C_1 - C_8 -alkanoylamino, carboxyl- C_1 - C_8 -alkylamino, C_1 - C_8 -alkoxy-carbonyl- C_1 - C_8 -alkylamino, N-(carboxyl- C_1 - C_8 -alkyl)-N-(C_1 - C_8 -alkyl)-amino, N-(C_1 - C_8 -alkoxy-carbonyl- C_1 - C_8 -alkyl)-N-(C_1 - C_8 -alkyl)-amino, amido- C_1 - C_8 -alkylamino, N-mono- or N,N-di-(C_1 - C_8 -alkyl)-amido- C_1 - C_8 -alkylamino, tri-(C_1 - C_8 -alkyl)-silyl, halo, C_1 - C_8 -alkoxy, R_3 , $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)-C_1$ - C_8 -alkyl or $-SO_2NR_4R_5$;

25

134

R_2 is C_6 - C_{15} -aryl, C_4 - C_{15} -cycloalkyl or C_4 - C_{15} -cycloalkenyl, each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by oxo, halo, hydroxy, R_1 , R_3 , C_1 - C_8 -alkylthio, amino, C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, cyano, carboxy, nitro, C_6 - C_{15} -aryl-oxo, halo- C_1 - C_8 -alkyl, $-NR_4R_5$, R_4R_5N - C_1 - C_8 -alkyl, R_4R_5N - C_1 - C_8 -alkoxy, R_3 - C_1 - C_8 -alkyl,
 5 $-O-R_1$, $-O-R_3$, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NR_4R_5$, $-C(=O)-O-R_1$, $-O-C(=O)-R_1$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R_1$, C_1 - C_8 -alkyl- SO_2-NH- , $-C(=O)-NH-R_3$, aryl- C_6 - C_{15} - SO_2- , $-SO_2-R_3$ or $-SO_2NR_4R_5$;

R_3 is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound via a carbon atom or, if it comprises a ring nitrogen not bound to a double bond, via a ring nitrogen or a ring carbon atom, and is
 10 unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by oxo, amino, halo, C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, cyano, hydroxy, carboxy, nitro, R_1 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylthio, halo- C_1 - C_8 -alkyl, $-C(=O)-R_1$, $-C(=O)-NH_2$ or $-SO_2-NH_2$;

R_4 and R_5 are independently hydrogen, R_1 , C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, C_6 - C_{15} -aryl, C_6 - C_{15} -aryl- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkylamino- C_1 - C_8 -alkyl, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino- C_1 - C_8 -alkyl, $-C(=O)-R_1$, R_3 or $-C_1$ - C_8 -alkyl- R_3 ;

T_3 is H, R_1 , OH or NH_2 ; and

20 X is either N or CH;

with the proviso that if X is CH, then T_2 is a 4- or 6- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom, and is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R_1 , R_2 , R_3 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxycarbonyl, C_1 - C_8 -alkylthio, halo, halo- C_1 - C_8 -alkyl, amino, C_1 - C_8 -alkylamino, di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)-C_1$ - C_8 -alkyl- NR_4R_5 , cyano, oxo,
 25 hydroxy, carboxy or nitro.

2. A compound according to claim 1, in free, salt and/or solvate form, wherein

30

T_1 is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom or C_4 - C_{15} -cycloalkenyl each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R_1 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_3 - C_{10} -cycloalkyl, C_1 - C_8 -

alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

T₂ is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom and unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by
 5 R₁, R₂, R₃, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxycarbonyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)R₁, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl-NR₄R₅, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro;

10 R₁ is C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl or C₂-C₈-alkynyl unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by hydroxy, cyano, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, C₁-C₈-alkanoylamino, halo, C₁-C₈-alkoxy, R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl or -SO₂NR₄R₅;

15 R₂ is C₆-C₁₅-aryl, C₄-C₁₅-cycloalkyl or C₄-C₁₅-cycloalkenyl, each of which is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by oxo, halo, hydroxy, R₁, R₃, C₁-C₈-alkylthio, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, carboxy, nitro, C₆-C₁₅-aryl-oxo, halo-C₁-C₈-alkyl, -NR₄R₅, R₄R₅N-C₁-C₈-alkyl, R₄R₅N-C₁-C₈-alkoxy, R₃-C₁-C₈-alkyl, -O-R₁, -O-R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NR₄R₅, -C(=O)-O-R₁, -O-C(=O)-R₁, -SO₂-NH₂,
 20 -SO₂-R₁, C₁-C₈-alkyl-SO₂-NH-, -C(=O)-NH-R₃, aryl-C₆-C₁₅-SO₂-, -SO₂-R₃ or -SO₂NR₄R₅;

R₃ is a 4- to 14-membered heterocyclic group bound via a carbon atom or, if it comprises a ring nitrogen not bound to a double bond, via a ring nitrogen or a ring carbon atom, and is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by oxo, amino, halo,
 25 C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, cyano, hydroxy, carboxy, nitro, -R₁, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkylthio, halo-C₁-C₈-alkyl, -C(=O)-R₁, -C(=O)-NH₂ or -SO₂-NH₂;

R₄ and R₅ are independently hydrogen, -R₁, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, C₆-C₁₅-aryl, C₆-C₁₅-aryl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkylamino-C₁-C₈-alkyl, di(C₁-C₈-alkyl)amino-C₁-C₈-alkyl, -C(=O)-R₁, R₃ or -C₁-C₈-alkyl-R₃;
 30

T₃ is H, R₁, OH or NH₂; and

X is either N or CH;

135

with the proviso that if X is CH, then T₂ is a 4- or 6- to 14-membered heterocyclic group bound to the rest of the molecule via a ring carbon atom, and is unsubstituted or independently substituted at one, two or three positions by R₁, R₂, R₃, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxycarbonyl, C₁-C₈-alkylthio, halo, halo-C₁-C₈-alkyl, amino, C₁-C₈-alkylamino, di(C₁-C₈-alkyl)amino, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)R₁, -NH(C=O)-C₁-C₈-alkyl-NR₄R₅, cyano, oxo, hydroxy, carboxy or nitro.

3. A compound of the formula I according to claim 1 or claim 2, a salt thereof and/or a solvate thereof, wherein X is N.

4. A compound of the formula I according to claim 1 or claim 2, a salt thereof and/or a solvate thereof, wherein X is CH.

5. A compound of the formula I according to claim 1 wherein

T₁ is pyridinyl bound via a ring carbon atom that is unsubstituted or substituted with C₁-C₈-alkyl;

T₂ is pyridinyl bound via a carbon atom that is unsubstituted or substituted by C₁-C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, C₂-C₈-alkynyl, piperidinyl-C₂-C₈-alkynyl, piperazin-C₂-C₈-alkynyl, C₁-C₈-alkylpiperazin-C₂-C₈-alkynyl, pyrazolyl-C₂-C₈-alkynyl, C₁-C₈-alkylpyrazolyl-C₂-C₈-alkynyl, halopyrazolyl-C₂-C₈-alkynyl, dihalo-pyrazolyl-C₂-C₈-alkynyl, morpholinyl-C₂-C₈-alkynyl, thio morpholinyl-C₂-C₈-alkynyl, S,S-dioxo-thio morpholinyl-C₂-C₈-alkynyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, hydroxyl, hydroxyl-C₁-C₈-alkyl, amino, cyano, C₁-C₈-alkylsulfanyl; by phenyl or pyridyl, each of which is itself unsubstituted or substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, hydroxyl-C₁-C₈-alkyl, amino-C₁-C₈-alkyl, mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl-C₁-C₈-alkylamino-C₁-C₈-alkyl, carboxyl-C₁-C₈-alkylamino-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxycarbonyl-C₁-C₈-alkylamino-C₁-C₈-alkyl, carboxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-carbonyl-C₁-C₈-alkyl, morpholino, thiomorpholino, S-mono- or S,S-dioxothiomorpholino, halo, azetidiny-C₁-C₈-alkyl, hydroxyazetidiny-C₁-C₈-alkyl, pyrazolyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkylpyrazolyl-C₁-C₈-alkyl, halopyrazolyl-C₁-C₈-alkyl, dihalo-pyrazolyl-C₁-C₈-alkyl, piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, morpholino-C₁-C₈-alkyl, thiomorpholino-C₁-C₈-alkyl, S-mono- or

137
S,S-dioxothiomorpholino-C₁-C₈-alkyl, aminopyrrolidino-C₁-C₈-alkyl, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₈-alkyl)-aminopyrrolidino-C₁-C₈-alkyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, piperazinyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, tetrahydropyridinyl, C₁-C₈-alkyl-tetrahydropyridinyl, C₁-C₈-alkanoyl-tetrahydropyridinyl, piperazin-carbonyl (piperazin-C(=O)-) and N-C₁-C₈-piperazin-carbonyl; halo, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkanoyl-amino, hydroxyl-C₁-C₈-alkanoyl-amino, amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, C₁-C₈-alkanoyl-amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, carbamoyl, N-C₁-C₈-alkyl-carbamoyl, N-(hydroxyl-C₁-C₈-alkyl)-carbamoyl, N-(mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)amino-C₁-C₈-alkyl)-carbamoyl, pyrazolyl, C₁-C₈-pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranopyridinyl, C₁-C₈-alkyl-3,4-dihydro-2H-pyranopyridinyl, N-(N'-C₁-C₈-piperazinyl)-C₁-C₈-alkyl-carbamoyl, piperidinyl, hydroxyl-piperidinyl, piperazinyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl or S-mono- or S,S-dio-oxo-thiomorpholinyl; or is indolyl, isoindolyl or preferably quinolinyl, isoquinolinyl or 3,4-dihydro-2H-pyranopyridinyl,

15

T₃ is hydrogen and

X is CH or N,

20 a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

6. A compound according to claim 2 wherein

T₁ is pyridinyl bound via a ring carbon atom that is unsubstituted or substituted with C₁-C₈-alkyl;

25

T₂ is pyridinyl bound via a carbon atom that is unsubstituted or substituted by C₁-C₈-alkyl, cyclohexenyl, phenyl that is itself unsubstituted or substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, hydroxyl-C₁-C₈-alkyl, amino-C₁-C₈-alkyl, mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkyl,

30

morpholino, thiomorpholine, S-mono- or S,S-dioxothiomorpholino, halo, piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl-C₁-C₈-alkyl, piperazinyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazin-carbonyl (piperazin-C(=O)-) and N-C₁-C₈-piperazin-carbonyl; C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkanoyl-amino, hydroxyl-C₁-C₈-alkanoyl-amino, amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)-amino-C₁-C₈-alkanoyl-amino, C₁-C₈-alkanoyl-amino-C₁-C₈-

- alkanoyl-amino, carbamoyl, N-C₁-C₈-alkyl-carbamoyl, N-(hydroxyl-C₁-C₈-alkyl)-carbamoyl, N-(mono- or di-(C₁-C₈-alkyl)amino-C₁-C₈-alkyl)-carbamoyl, N-(N'-C₁-C₈-piperazinyl)-C₁-C₈-alkyl-carbamoyl, piperidinyl, hydroxyl-piperidinyl, piperazinyl, N-C₁-C₈-alkyl-piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, S-mono- or S,S-dio-oxo-thiomorpholinyl or by pyridinyl,
5 or is indolyl, isoindolyl or preferably quinolinyl or isoquinolinyl,

T₃ is hydrogen and

X is CH or N,

10

a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

7. A compound according to claim 1 of the formula I in free or salt or solvate form, wherein

- 15 T
- ₁
- is pyridin-2-yl or 6-methyl-pyridin-2-yl,

T₂ is pyridin-3-yl,

4-methyl-pyridin-3-yl, 5-methylpyridin-3-yl,

5-ethynyl-pyridin-3-yl,

- 20 5-[3-(N,N-dimethylamino)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl,

5-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl,

5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl,

5-[3-(morpholino)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl,

5-hydroxy-pyridin-3-yl, 4-hydroxy-pyridin-3-yl,

- 25 5-amino-pyridin-3-yl,

5-methylsulfanyl-pyridin-3-yl,

5-cyano-pyridin-3-yl,

5-hydroxymethyl-pyridin-3-yl, 4-hydroxymethyl-pyridin-3-yl,

5-[3-(carboxy-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(carboxy-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,

- 30 5-[3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,

5-(cyclopenten-1-enyl)-pyridin-3-yl, 5-(cyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl,

5-(2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

5-(3-hydroxyphenyl)-pyridin-3-yl,

139

- 5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl,
5-(4-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,
5-(4-aminomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-aminomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,
5 5-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(1-amino-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(1-amino-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(1-{N,N-dimethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-{N,N-dimethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
10 5-[4-(1-{N,N-dimethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-2-methyl-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-{N,N-dimethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-2-methyl-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(1-{N,N-dimethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-3-methyl-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-{N,N-dimethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-3-methyl-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(1-{2-hydroxyethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(1-{2-hydroxyethylamino}-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
15 5-[4-(1-{N-(2-hydroxyethyl)-N-(methyl)-amino}-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(1-{N-(2-hydroxyethyl)-N-(methyl)-amino}-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(1-morpholino-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(1-morpholino-1,1-di(methyl)-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
20 5-[4-(N-methylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(N-methylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[3-{N-(2-hydroxyethyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(2-hydroxyethyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
25 5-[3-{N-(3-hydroxypropyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(3-hydroxypropyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
5-[3-{N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-{N-(3-hydroxypropyl)-aminomethyl}-N-methyl-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(3-hydroxypropyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
30 5-[3-{N-(carboxy-methyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(carboxy-methyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-{N-(2-carboxy-ethyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(2-carboxy-ethyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,

140

- 5-[3-{N-(carboxy-methyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(carboxy-methyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-{N-(2-carboxy-ethyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(2-carboxy-ethyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5 5-[3-{N-(methoxycarbonyl-methyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(methoxycarbonyl-methyl)-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-[3-{N-(methoxycarbonyl-methyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-{N-(methoxycarbonyl-methyl)-N-methyl-aminomethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-(4-morpholinomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-morpholinomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,
- 10 5-(4-morpholino-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-morpholino-phenyl)-pyridin-3-yl,
- 5-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl,
- 5-[4-(3-hydroxyazetidin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 15 5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-[4-(piperazin-2-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(piperazin-2-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,
- 20 5-(3-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,
- 5-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,
- 5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-[4-(piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 25 yl,
- 5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-[4-{3-(dimethylamino)-pyrrolidin-1-ylmethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 5-[4-{3,3-(difluoro)-pyrrolidin-1-ylmethyl}-phenyl]-pyridin-3-yl,
- 30 5-methoxy-pyridin-3-yl, 5-ethoxy-pyridin-3-yl, 5-isopropoxy-pyridin-3-yl,
- 5-bromo-pyridin-3-yl,
- 5-(propionylamino)-pyridin-3-yl,
- 5-[(3-hydroxy-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
- 5-[(4-amino-buteryl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-amino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,

141

- 5-[(4-dimethylamino-butyryl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-dimethylamino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5-[(4-acetylamino-butyryl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-acetylamino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5 5-(N-ethyl-carbamoyl)-pyridin-3-yl,
5-[N-(3-hydroxy-propyl)-carbamoyl]-pyridin-3-yl,
5-{N-[3-(N',N'-dimethylamino)-propyl]-carbamoyl}-pyridin-3-yl, 5-{N-[2-(N',N'-dimethylamino)-ethyl]-carbamoyl}-pyridin-3-yl,
5-{N-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-carbamoyl}-pyridin-3-yl,
10 5-[5-(N-methylamino-methyl)-pyridin-3-yl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(N-methylamino-methyl)-pyridin-3-yl]-pyridin-3-yl,
5-[5-(N,N-dimethylaminomethyl)-pyridin-3-yl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-pyridin-3-yl]-pyridin-3-yl
5-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl,
15 5-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl,
5-morpholino-pyridin-3-yl,
5-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl,
5-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl,
bipyridinyl, such as [3,4']bipyridin-5-yl, [3,3']bipyridin-5-yl,
20 dimethylaminobipyridyl, such as 5'-dimethylaminomethyl-[5,2']bipyridin-3-yl,
1',2',3',6'-tetrahydro-[5,4']bipyridin-3-yl,
methyl-dihydrobipyridyl, such as 4'-methyl-3',6'-dihydro-2'H-[5,4']bipyridin-3-yl,
acetyl-dihydrobipyridyl, such as 4'-acetyl-3',6'-dihydro-2'H-[5,4']bipyridin-3-yl,
5-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-yl
25 5-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-pyridin-3-yl,
5-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-pyridin-3-yl, 5-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-pyridin-3-yl,
3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridine-5-yl,
quinolin-3-yl or isoquinolin-4-yl,
30

T₃ is hydrogen and

X is CH or N,

142

a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

8. A compound of the formula I according to claim 2 in free or salt or solvate form, wherein

5 T₁ is pyridin-2-yl or 6-methyl-pyridin-2-yl,

T₂ is pyridin-3-yl, 4-methyl-pyridin-3-yl,

5-(cyclohex-1-enyl)-pyridin-3-yl,

5-(2-methyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

10 5-(3-hydroxyphenyl)-pyridin-3-yl,

5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-3-yl,

5-(4-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

5-(4-aminomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-aminomethyl-phenyl)-pyridin-3-yl,

15 5-[4-(N-methylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(N-methylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,

5-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl

5-(4-morpholino-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(3-morpholino-phenyl)-pyridin-3-yl,

20 5-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl, 5-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl,

5-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-methyl-piperazin-1-

ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl,

25 5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,

5-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,

5-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl,

5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl,

30 5-[4-(piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl,

5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl, 5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl-C(=O))-phenyl]-pyridin-3-yl,

5-methoxy-pyridin-3-yl, 5-ethoxy-pyridin-3-yl, 5-isopropoxy-pyridin-3-yl,

143

- 5-bromo-pyridin-3-yl,
5-(propionylamino)-pyridin-3-yl,
5-[(3-hydroxy-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5-[(4-amino-butyl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-amino-propionyl)-amino]-pyridin-3-yl,
5 5-[(4-dimethylamino-butyl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-dimethylamino-propionyl)-amino]-
pyridin-3-yl,
5-[(4-acetyl-amino-butyl)-amino]-pyridin-3-yl, 5-[(3-acetyl-amino-propionyl)-amino]-pyridin-3-
yl,
5-(N-ethyl-carbamoyl)-pyridin-3-yl,
10 5-[N-(3-hydroxy-propyl)-carbamoyl]-pyridin-3-yl,
5-{N-[3-(N',N'-dimethylamino)-propyl]-carbamoyl}-pyridin-3-yl, 5-{N-[2-(N',N'-dimethylamino)-
ethyl]-carbamoyl}-pyridin-3-yl,
5-{N-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-carbamoyl}-pyridin-3-yl,
5-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl,
15 5-morpholino-pyridin-3-yl,
5-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl,
5-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl,
[3,4']bipyridin-5-yl, [3,3']bipyridin-5-yl, or
quinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl,
20
T₃ is hydrogen and

X is CH or N,

25 a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

9. A compound of the formula I according to claim 1, selected from the group of
compounds with the names:
4-pyridin-3-yl-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
30 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-phenyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

144

- 4-[5-(4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
(4-methyl-piperazin-1-yl)-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone;
- 5 4-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
N-ethyl-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinamide;
N-(2-dimethylamino-ethyl)-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
nicotinamide;
- 10 N-(3-dimethylamino-propyl)-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
nicotinamide;
4-{5-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-{5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
- 15 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-
d]pyrimidine;
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-
d]pyrimidine;
- 20 (4-methyl-piperazin-1-yl)-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
pyridin-3-yl}-phenyl)-methanone;
4-{5-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
- 25 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,4']bipyridinyl;
5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl;
3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenol;
4-[5-(2-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
N-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-
4-yl]-nicotinamide;
- 30 N-(3-hydroxy-propyl)-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-
nicotinamide;
N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide;
3-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-quinoline;

145

- 4-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-isoquinoline;
4-dimethylamino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-
butyramide;
3-dimethylamino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-
5 propionamide;
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-o-tolyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-[5-(2-chloro-phenyl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-{5-[3-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
10 4-{5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
amine;
dimethyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
15 amine;
dimethyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
amine;
methyl-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
amine;
20 (4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
piperazin-1-yl-methanone;
4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-
d]pyrimidine;
(4-methyl-piperazin-1-yl)-(4-[5-(2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyridin-3-yl]-
25 phenyl)-methanone;
4-{5-[4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-
d]pyrimidine;
4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-2-pyridin-2-yl-7H-pyrrolo[2,3-
30 d]pyrimidine;
6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-pyridin-3-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
5'-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
[1,3']bipyridinyl;

- 5'-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-ol;
3-amino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide;
- 5 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-morpholin-4-yl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-acetylamino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-butyramide;
3-acetylamino-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide;
- 10 3-hydroxy-N-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-propionamide;
4-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-isoquinoline;
4-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
- 15 4-(5-ethoxy-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine;
4-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine;
3-dimethylamino-N-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-
- 20 propionamide;
4-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-(5-isopropoxy-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
dimethyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
- 25 amine;
dimethyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine;
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
- 30 methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amine;
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

14A

- (4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol;
 (3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol; and
 5 4-(5-cyclohex-1-enyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;

a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

- 10 A compound of the formula I according to claim 1, selected from the group of
 10 compounds with the names:
 {5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-methanol,
 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ol,
 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
 15 4-(5-methyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-nicotinonitrile
 1-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-
 [3,4']bipyridinyl-1'-yl}-ethanone
 1'-methyl-5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1',2',3',6'-tetrahydro-
 20 [3,4']bipyridinyl
 dimethyl-{5'-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[2,3']bipyridinyl-5-
 ylmethyl}-amine
 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-
 c]pyridine
 25 methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-
 amine
 (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol
 6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-
 b]pyridine
 30 4-(5-cyclopent-1-enyl-pyridin-3-yl)-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
 6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-
 b]pyridine
 dimethyl-{5'-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-
 ylmethyl}-amine

148

- methoxy-5'-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl)-amine
- (3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-methanol
- 6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-(5-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 5 5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-ol
- dimethyl-[(*R*)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine
- {5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-methanol
- dimethyl-[(*S*)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine
- 10 1-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-3',6'-dihydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl}-ethanone
- 4-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 15 dimethyl-{5'-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-[2,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine
- 4-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 4-{5-[4-(4-isopropyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 20 [methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester
- [methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester
- 25 4-{5-[3-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-morpholin-4-yl-prop-1-ynyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- dimethyl-[1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-amine
- 30 4-{5-[4-(1-methyl-1-morpholin-4-yl-ethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 2-[1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamino]-ethanol

149

- 2-{methyl-[1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-amino}-ethanol
dimethyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-prop-2-ynyl)-amine
- 5 4-(5-cyclopent-1-enyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
dimethyl-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine
methyl-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-ylmethyl}-amine
- 10 {5'-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-[3,3']bipyridinyl-5-yl}-methanol
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(4-piperazin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
dimethyl-[(*R*)-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine
- 15 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-piperazin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
dimethyl-[(*S*)-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amine
4-[5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-3-yl]-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 20 (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid methyl ester
4-{5-[4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-pyridin-3-yl}-6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
- 25 1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-azetidin-3-ol
1-methyl-1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine
1-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine
- 30 4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine
1-methyl-1-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine
3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamine

150

- 5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-ylamine
5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1',2',3',6'-tetrahydro-
[3,4']bipyridinyl
2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-7H-pyrrolo[2,3-
5 d]pyrimidine
5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-ylamine
5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl
1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
ethylamine
10 1-methyl-1-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
ethylamine
1-methyl-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
ethylamine
6-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3,4-
15 tetrahydro-isoquinoline
7-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-1,2,3,4-
tetrahydro-isoquinoline
6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-[5-(3-pyrrolidin-2-yl-phenyl)-pyridin-3-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine
(S)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
20 ethylamine
(R)-1-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-
ethylamine
(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic
acid
25 (3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic
acid methyl ester
(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-
acetic acid methyl ester
(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-
30 acetic acid
(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-
acetic acid methyl ester
(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-
acetic acid

151

- 1-methyl-1-(3-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine
- 1-methyl-1-(2-methyl-4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethylamine
- 5 2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-4-{5-(1H-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-yl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 4-(5-ethynyl-pyridin-3-yl)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 4-{5-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-ynyl]-pyridin-3-yl}-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 2-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol
- 10 2-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol
- 3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propan-1-ol
- 15 2-[methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-ethanol
- 2-[methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-ethanol
- 2-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol
- 20 2-(4-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-ethanol
- 2-[methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-ethanol
- 25 (4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-acetic acid,
- 3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzylamino)-propionic acid
- [methyl-(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid
- 30 [methyl-(3-{5-[2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid
- [methyl-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-benzyl)-amino]-acetic acid acid

152

(3-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid
(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-acetic acid,
and

3-(4-{5-[6-(6-methyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-propionic
acid;

a (preferably pharmaceutically acceptable) salt thereof, and/or a solvate thereof.

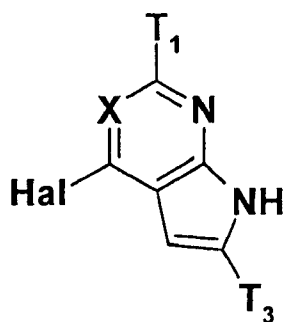
11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-10, in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

12. Use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable.

13. A method of preventing or treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone is desirable comprising administering a compound according to any one of claims 1-10 in an effective amount to a patient in need thereof.

14. A process of preparing a compound of formula I according to any one of claims 1 to 10, comprising:

a) reacting a compound of formula II,



(II)

wherein X, T₁ and T₃ is as defined for a compound of the formula I and Hal is halo, under coupling conditions with a coupling reagent of formula III:

153



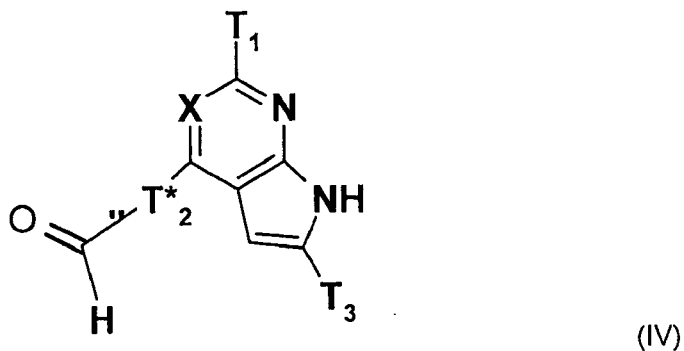
wherein T_2 is as defined for a compound of the formula I and R is hydrogen or alkyl, e.g. C_1 - C_8 -alkyl, or the two moieties R together form a methylene or ethylene bridge that may be unsubstituted or substituted up to four times by C_1 - C_8 -alkyl,

or

b) for the manufacture of a compound of the formula I wherein T_2 is a group of the formula IVA,



wherein R_4 is hydrogen and R_5 is C_1 - C_8 -alkyl and T_2^* is unsubstituted T_2 as defined for a compound of the formula I, reductively aminating an aldehyde compound of the formula IV,



wherein T_2^* is unsubstituted T_2 as defined for a compound of the formula I, and wherein X, T_1 and T_3 are as defined for a compound of the formula I, with an amino compound of the formula V,



wherein R_4 is hydrogen and R_5 is C_1 - C_8 -alkyl,

and, if desired, converting an obtainable compound of the formula I into a different compound of the formula I, an obtainable free form of a compound of the formula I into a salt, an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt, an obtainable

154

solvent-free form of a compound of the formula I into a solvate and/or an obtainable solvate form of a compound of the formula I into a solvent free form;

5 where in each of the reactions and/or conversions, protecting groups may be employed and later removed following standard methods.

10 15. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of pulmonary hypertension, chronic renal disease, acute renal disease, wound healing, arthritis, osteoporosis, kidney disease, congestive heart failure, ulcers, ocular disorders, corneal wounds, diabetic nephropathy, impaired neuro-logical function, Alzheimer's disease, atherosclerosis, peritoneal and sub-dermal adhesion, kidney fibrosis, lung fibrosis and liver fibrosis, hepatitis B, hepatitis C, alcohol-induced hepatitis, haemochromatosis, primary biliary cirrhosis, restenosis, retroperitoneal fibrosis, mesenteric fibrosis, endometriosis, keloids, cancer, abnormal bone function, inflammatory disorders, 15 scarring and photaging of the skin.

20 16. The use of a compound according to any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of any one or more diseases selected from the group consisting of pulmonary hypertension, pulmonary fibrosis, liver fibrosis, osteoporosis and a muscle disease.

155

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización de la Propiedad Intelectual Mundial
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de Julio del 2009 (16.07.2009)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/087225 A3

PCT

(51) Clasificación de Patente Inter.⁷:
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP2009/050225

(22) Fecha de Presentación Inter.: 9 de Enero del 2009
(09.01.2009)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
08150182.7 11 de Enero del 2008 (11.01.2008) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US):
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): LEBLANC,
Catherine [FR/GB]; Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). PULZ,
Robert Alexander [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk
Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). STIEFL, Nikolaus
Johannes [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck,
Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agente: VOEGELI-LANGE, Regina; Novartis Pharma
AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa,
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, 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, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique otra cosa,
para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:
- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y ser
otorgada una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:
- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes del término del límite de tiempo para enmendar las
reivindicaciones y para volver a publicar en el caso de recibir
las enmiendas (Regla 48.2 (h))

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda Inter.:
5 de Noviembre del 2009

(54) Título: PIRROLO-PIRIMIDINAS Y PIRROLO-PIRIDINAS

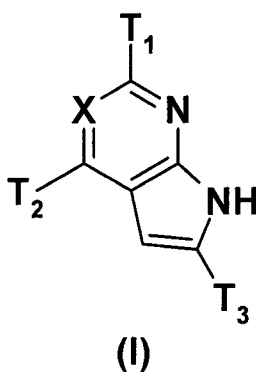
(57) Resumen:

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o de sal o de solvato, en donde X, T₁, T₃ y T₄ tienen los significados indicados en la memoria descriptiva, son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor de ALK-5 y/o ALK-4. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y procesos para la preparación de los compuestos.

PIRROLO-PIRIMIDINAS Y PIRROLO-PIRIDINAS

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos y a su uso como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, tales como hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática; cáncer; enfermedades musculares, tales como atrofas musculares y distrofias musculares, y trastornos esqueléticos sistémicos, tales como osteoporosis.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



en forma libre o de sal o de solvato, en donde:

T₁ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, o cicloalquenilo de 4 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R₁, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

T_2 es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, y
5 está no sustituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R_1 , R_2 , R_3 , alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-
10 (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 , ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

R_1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, o alquino de 2 a 8 átomos de carbono no
15 sustituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, oxo, ciano, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N-(carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, N-(alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-
20 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de
25 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono)-amino, amido-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amido-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-silanilo, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R₃,
5 -C(=O)-R₃, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o -SO₂NR₄R₅;

R₂ es arilo de 6 a 15 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 15 átomos de carbono, o cicloalqueno de 4 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no sustituido o independientemente
10 sustituido en una, dos, o tres posiciones por oxo, halógeno, hidroxilo, R₁, R₃, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, carboxilo, nitro, ariloxi de 6 a 15 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,
15 -NR₄R₅, R₄R₅N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R₄R₅N-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R₃-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -O-R₁, -O-R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NR₄R₅, -C(=O)-O-R₁, -O-C(=O)-R₁, -SO₂-NH₂, -SO₂-R₁, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-SO₂-NH-, -C(=O)-NH-R₃, aril-C₆-C₁₅-SO₂-, -SO₂-R₃ o -SO₂NR₄R₅;

20 R₃ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado por medio de un átomo de carbono o, si comprende un nitrógeno del anillo no enlazado con un doble enlace, por medio de un átomo de nitrógeno del anillo o de un átomo de carbono del anillo, y está no sustituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres
25 posiciones por oxo, amino, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, nitro, R_1 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(=O)-R_1$, $-C(=O)-NH_2$ o $-SO_2-NH_2$;

5 R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, R_1 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, arilo de 6 a 15 átomos de carbono, arilo de 6 a 15 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-(alquilo de
10 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(=O)-R_1$, R_3 , o -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- R_3 ;

T_3 es H, R_1 , OH o NH_2 ; y

X es cualquiera de N o CH;

con la condición de que si X es CH, entonces T_2 es un grupo
15 heterocíclico de 4 ó 6 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, y está no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por R_1 , R_2 , R_3 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, tioalquilo de 1 a 8
20 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 , ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro.

25 Los términos utilizados en la memoria descriptiva de

160

preferencia tienen los siguientes significados, en donde una, varias, o todas las expresiones más generales pueden ser reemplazadas independientemente por definiciones más precisas en las modalidades o en las modalidades preferidas de la invención, con el
5 objeto de definir invenciones más preferidas:

"No substituido o substituido", como se utiliza en la presente, significa que el grupo referido puede estar no substituido, o substituido en una o, en donde se menciona, en una, dos, o tres
10 posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enlistados posteriormente, significando "independientemente" que, en donde sea posible más de un substituyente, los substituyentes se pueden seleccionar independientemente a partir de aquéllos mencionados, de tal manera que pueden ser diferentes o parcialmente o todos iguales.

15 "Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, denota la forma enlazada de un elemento perteneciente al grupo 17 (anteriormente el grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, el cual puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la
20 presente, denota alquilo de cadena recta, ramificada ("ramificada, en dondequiera que se utilice, significa ramificada una vez o con más frecuencia, por ejemplo, ramificada una o dos veces), o cíclica, que contiene de uno a ocho, por ejemplo, de uno a siete, de preferencia de uno a cuatro átomos de carbono, y el cual puede estar substituido
25 por uno o más, por ejemplo, hasta tres substituyentes

independientemente seleccionados, por ejemplo, R_1 , carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, 5 tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N- 10 (carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, N-(alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro, o de preferencia no substituido.

15 "Alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene de 2 a 8 átomos de carbono, y uno o más dobles enlaces conjugados o no conjugados.

"Alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la 20 presente, denota una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene de 2 a 8 átomos de carbono, y uno o más triples enlaces.

Los sustituyentes de hidroxilo o amino sobre alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono, de preferencia no están enlazados en un átomo de carbono que 25 participe en un doble o triple enlace.

"Arilo de 6 a 15 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, representa arilo o biarilo carbocíclico que tiene de 6 a 15 átomos de carbono del anillo. Puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede estar sustituido por uno o más radicales. Los
5 ejemplos de los grupos arilo de 6 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencen-tri-ilo, indanilo, naftilo, naftileno, naftalenti-ilo, antrileno, o fluorenilo, en especial fenilo, naftilo, o fluorenilo.

"Grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros", si no se indica de
10 otra manera mediante números diferentes, se refiere a un anillo heterocíclico de 4 a 14 miembros que contiene cuando menos uno, por ejemplo, hasta cuatro, por ejemplo hasta tres átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede
15 estar saturado, parcialmente saturado, o insaturado, es decir, "heterocíclico" incluye por ejemplo, los grupos heteroarilo, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquilo. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, azetidino, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, triazolilo, isotriazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piperidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirrolidinonilo, piridinonilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo, S,S-dioxo-tiomorfolinilo, triazinilo, oxazinilo,
20 tetrahidro-furanilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrahidro-tiopirano, 25

tetrahidro-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatiano, indazolilo, indolilo, isoindolilo, tiazolilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidro-quinolilo, tetrahidro-isoquinolilo, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzo-furanilo, 5 dihidro-benzo-furanilo, benzodioxolilo, bencimidazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirano-piridinilo o tetrahidro-naftiridinilo, o azetidinilo, tetrahidro-piridinilo, oxadiazolilo, tal como [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, o tetrazolilo. El grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros puede estar no substituido o substituido como se indica anteriormente y más adelante. "de 4 ó 6 10 a 14 miembros" significa que no se abarcan los anillos de cinco miembros, por ejemplo, aquéllos de la lista anterior de los ejemplos de los anillos heterocíclicos.

Cicloalquenilo de 4 a 15 átomos de carbono es un anillo mono-, bi-, o tri-cíclico, carbocíclico, parcialmente insaturado, con cuando 15 menos un doble enlace, tal como ciclobutenilo, ciclopentenilo, por ejemplo, ciclopenten-2- o -3-ilo o ciclopent-1-enilo, ciclohexenilo, por ejemplo, ciclohexen-2- o -3-ilo, cicloheptenilo, por ejemplo, ciclohepten-2-, -3-, o -4-ilo, ciclo-octenilo, ciclónonenilo, o ciclodecenilo, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptenilo o biciclo- 20 octenilo, y puede estar no substituido o substituido como se indica anteriormente y más adelante.

"de ... miembros", por ejemplo, de 4 a 14 miembros, se refiere al número de átomos del anillo en una fracción cíclica.

Heteroarilo es de preferencia un hidrocarburo aromático 25 monocíclico o bicíclico que contiene desde (si no se indica de otra

manera) 4 hasta 15 átomos del anillo, uno o más de los cuales son átomos heterogéneos seleccionados a partir de O, N o S. De preferencia hay uno o dos átomos heterogéneos. Arilo heterocíclico representa, por ejemplo: piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, 5 isoquinolinilo, benzotienilo, benzo-furanilo, benzo-piranilo, benzo-tiopiranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo. Arilo heterocíclico también incluye estos radicales sustituidos.

Heterocicloalquilo representa un hidrocarburo mono-, di-, o tri- 10 cíclico, el cual puede estar saturado o insaturado, y el cual contiene uno o más, de preferencia de uno a tres átomos heterogéneos seleccionados a partir de O, N o S, y tiene (si no se indica de otra manera) de 4 a 15 átomos del anillo. El término heterocicloalquilo pretende también incluir los grupos heterocicloalquilo puenteados, 15 tales como 3-hidroxi-8-aza-biciclo-[3.2.1]-oct-8-ilo, y los sistemas de anillos fusionados.

Cicloalquilo denota un anillo carbocíclico completamente saturado. Por consiguiente, "cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono" denota un anillo carbocíclico completamente saturado que 20 tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, "cicloalquilo de 4 a 15 átomos de carbono" denota un anillo carbocíclico completamente saturado que tiene de 4 a 15 átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, cicloalquilo es un grupo monocíclico, tal como un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo- 25 octilo, ciclónonilo o ciclodecilo, o un grupo bicíclico tal como

bicicloheptilo o biciclo-octilo.

"Halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, de preferencia uno, dos, o tres átomos de halógeno. Un ejemplo es trifluoro-metilo.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino" o "di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino", como se utilizan en la presente, denotan amino sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definen anteriormente en la presente, los cuales pueden ser iguales o diferentes.

"Tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota tioalquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo" (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-O-C(=O)-), como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada de 1 a 7 átomos de carbono como se describe anteriormente en la presente, unido a través del átomo de oxígeno con un grupo carbonilo (-C(=O)-).

Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo significa los mismo que tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-S-).

166

Tri-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-silanilo puede ser, por ejemplo, trimetilsilanilo.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", se deben entender para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

10 La mención de cualesquiera documentos de referencia (los cuales, de preferencia, cuando menos hasta donde sea concernido el asunto mencionado, se incorporan a la presente como referencia) en la presente divulgación, no constituye admisión alguna de que estos documentos sean técnica anterior que afecte la patentabilidad de la
15 presente invención.

De acuerdo con la invención, con respecto a la fórmula (I), los siguientes significados se prefieren independientemente, colectivamente, o en cualquier combinación o sub-combinación:

(i) T_1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros que está no
20 substituido o substituido como se define anteriormente o de preferencia más adelante;

(ii) T_1 es piridinilo que está no substituido o substituido como se define anteriormente o de preferencia más adelante;

(iii) T_2 es un grupo heteroarilo de 6 miembros que está no
25 substituido o substituido como se define anteriormente o de

preferencia más adelante;

(iv) T_2 es piridinilo no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente o de preferencia más adelante;

5 (v) T_2 es heteroaril-piridinilo no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente o de preferencia más adelante;

(vi) T_2 es fenil-piridinilo no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente o de preferencia
10 más adelante;

(vii) T_3 es H;

(viii) T_3 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

(ix) T_3 es OH;

(x) T_3 es NH_2 ;

15 (xi) X es CH;

(xii) X es N; o

(xiii) T_2 es bipyridilo o tetrahidrobipyridilo no sustituido o sustituido, en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente o de preferencia más adelante para un grupo
20 heterocíclico de 4 a 14 miembros.

Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en la forma libre, en la forma de sal, o en la forma de solvato, incluyendo esto también las mezclas de dos o más de estas formas.

Los compuestos de la fórmula I que contienen un centro básico,
25 tal como amino o imino o $=N-$, son capaces de formar sales de

adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos
5 halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, ácido
10 caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, los hidroxí-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido glucónico, ácido mandélico, los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido
15 malónico, ácido sebácico, los ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido nicotínico, ácido difenil-acético, o ácido trifenil-acético, los hidroxí-ácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxí-benzoico, ácido p-hidroxí-benzoico, ácido 1-hidroxí-naftalen-2-carboxílico, ó ácido 3-hidroxí-naftalen-2-
20 carboxílico, y los ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencensulfónico, ácido etansulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido 2-hidroxí-etan-sulfónico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, o ácido p-toluensulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de
25 los compuestos de la fórmula I mediante los procedimientos de

169

formación de sales conocidos. Los solvatos farmacéuticamente aceptables son en términos generales los hidratos.

Los compuestos de la fórmula I que contengan grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, con bases, tales como aquéllas bien conocidas en la materia; las sales adecuadas incluyen las sales de metales, en particular las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o las sales con amoníaco o con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, o bases heterocíclicas tales como etanol-aminas, bencilaminas o piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, N-metil-glutamina, piperazina, trietanolamina o trometamina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos tanto ácidos, por ejemplo, carboxilo, como básicos, por ejemplo, grupos amino, imino o =N-, también pueden existir como zwitteriones.

El término "sal" incluye las sales mixtas con más de un contra-ion.

Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre se pueden convertir hasta la forma de sal, y *viceversa*, de una manera

convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción, y se pueden
5 purificar de una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

10 Algunos compuestos de la invención contienen cuando menos un átomo de carbono asimétrico y, por consiguiente, existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas. En los casos en donde existan centros asimétricos adicionales, la presente
15 invención también abarca tanto los isómeros ópticamente activos individuales, así como las mezclas, por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas, de los mismos.

La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Las diferentes formas isoméricas se
20 pueden separar o resolver unas de otras mediante métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales, o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas. Debido a que se pretende que los compuestos de la invención se utilicen en composiciones
25 farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona

171

de preferencia en una forma sustancialmente pura, por ejemplo cuando menos 60 por ciento pura, de una manera más adecuada cuando menos 75 por ciento pura, y de preferencia cuando menos 85 por ciento, en especial cuando menos 98 por ciento pura (el porcentaje es sobre una base de peso por peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de los compuestos para la preparación de las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; y estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener cuando menos el 1 por ciento, de una manera más adecuada cuando menos el 5 por ciento, y de preferencia del 10 al 59 por ciento de un compuesto de la invención.

La invención incluye todos los compuestos de la fórmula I farmacéuticamente aceptables, isotópicamente marcados, en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, por ejemplo, ^2H y ^3H , carbono, por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, por ejemplo, ^{36}Cl , flúor, por ejemplo, ^{18}F , yodo, por ejemplo, ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, por ejemplo, ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, por ejemplo, ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , y azufre, por ejemplo, ^{35}S .

Ciertos compuestos de la fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución del fármaco y/o del sustrato en

el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H)
5 puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor vida media *in vivo*, o requerimientos de dosificación reducida, y por consiguiente, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N
10 puede ser útil en los estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

Los compuestos de la fórmula I isotópicamente marcados, en términos generales, se pueden preparar mediante técnicas
15 convencionales conocidas por los expertos en este campo, o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente utilizado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la
20 invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, o d_6 -DMSO. Se prefieren los hidratos o solvatos con agua o solventes isotópicamente no enriquecidos.

Los compuestos especialmente preferidos específicos de la
25 invención son aquéllos descritos posteriormente en la presente, en

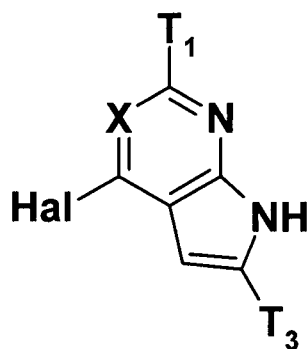
los Ejemplos.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal o de solvato.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

10



15

(II)

en donde X, T₁, y T₃ son como se definen para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, bajo condiciones de acoplamiento con un reactivo de acoplamiento de la fórmula III:

20



en donde T₂ es como se define para un compuesto de la fórmula I, y R es hidrógeno o alquilo, por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o las dos fracciones R forman juntas un puente de metileno o etileno que puede estar no sustituido o sustituido

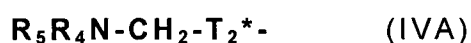
25

hasta cuatro veces por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

o

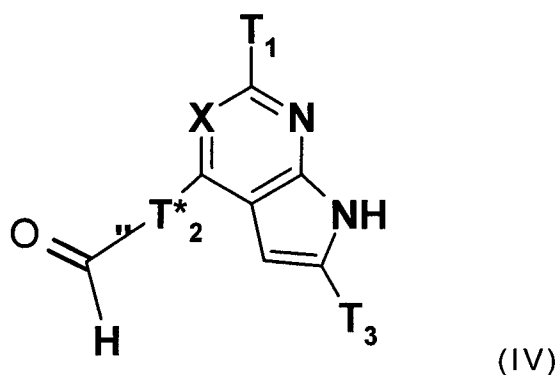
b) para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, en donde T_2 es un grupo de la fórmula IVA:

5



en donde R_4 es hidrógeno, y R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y T_2^* es T_2 no substituido como se define para un compuesto de la fórmula I, aminor reductivamente un compuesto de aldehído de la fórmula IV:

15



en donde T_2^* es T_2 no substituido como se define para un compuesto de la fórmula I,

20

y en donde X, T_1 y T_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de amino de la fórmula V:



25

175

en donde R_4 es hidrógeno y R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

y, si se desea, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, una forma libre que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente, una forma sin solvente que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en un solvato, y/o una forma de solvato que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una forma sin solvente;

en donde, en cada una de las reacciones y/o conversiones, los grupos protectores se pueden emplear y posteriormente remover siguiendo métodos convencionales.

Las reacciones de preferencia tienen lugar como sigue:

Para la reacción a, de preferencia se emplean las condiciones de una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura o una reacción de acoplamiento análoga.

La reacción dada en la variante del proceso a) de preferencia se lleva a cabo bajo las condiciones de una reacción de Suzuki, de preferencia en una mezcla de un solvente aprótico polar, tal como dimetil-formamida (DMF), un alcohol, tal como etanol, y/o acetonitrilo, y opcionalmente agua, en la presencia de un catalizador para el acoplamiento cruzado, en especial un catalizador de metal noble, de preferencia un catalizador de paladio, tal como un complejo de paladio(II), por ejemplo (de preferencia si Hal es cloro)

176

dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), en la presencia de una base, tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, o carbonato de sodio, a una temperatura preferida en el intervalo de 80°C a 160°C; o de acuerdo con otro método preferido, en un solvente de éter cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano, y/o uno o más de los solventes justamente mencionados anteriormente, en la presencia de un catalizador para el acoplamiento cruzado, en especial un catalizador de metal noble, de preferencia un complejo de paladio(0), por ejemplo tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0), o (en especial si Hal es yodo) tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o de dibenciliden-acetona de paladio como precursor, en la presencia de un ligando apropiado, tal como 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo (SPhos) o 2-diciclohexil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo (P1), y en la presencia de una base, por ejemplo, como se menciona anteriormente, o fosfato de potasio, y a las temperaturas preferidas en el intervalo de 80°C a 150°C; si se requiere, conducir la reacción en un recipiente sellado (por ejemplo, un reactor sellado) si se excede el punto de ebullición de la mezcla de reacción y en especial si (como en una modalidad preferida) el calentamiento se efectúa mediante excitación de microondas. Cuando se requiera, se puede agregar otro o un catalizador adicional, por ejemplo, $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_2) \cdot \text{Fe} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

La reacción bajo b) de preferencia tiene lugar en la presencia de un agente de hidrogenación complejo, en especial $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en un solvente o mezcla de solventes apropiados, por ejemplo, ácido

177

acético y cloruro de metileno, a temperaturas en un intervalo preferido de 0°C a 50°C.

Grupos Protectores

5 Si se van a proteger o se necesitan proteger uno o más grupos
funcionales diferentes, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, en un
material de partida, por ejemplo, en cualquiera o más materiales de
partida, intermediarios, y eductos, debido a que no deban tomar
parte en la reacción o no deban alterar la reacción, éstos son los
10 grupos que se utilizan usualmente en la síntesis de los compuestos
peptídicos, y también de cefalosporinas y penicilinas, así como
derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores
son los grupos que ya no están presentes en los compuestos finales
una vez que se remueven, mientras que los grupos que permanecen
15 como sustituyentes no son los grupos protectores en el sentido
empleado en la presente, los cuales son grupos que se agregan en
cierta etapa intermedia y se remueven para obtener un compuesto
final. Por ejemplo, ter-butoxi, si permanece en un compuesto de la
fórmula I, es un sustituyente, mientras que si se remueve para
20 obtener el compuesto final de la fórmula I, es un grupo protector.
Carboxilo (-COOH, también denominado como carboxilo en la
presente) se puede liberar a partir de carboxilo esterificado, tal como
alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, por ejemplo, metoxi-
carbonilo, mediante hidrólisis, por ejemplo, en la presencia de un
25 ácido o de preferencia una base, por ejemplo, un hidróxido de metal

78

alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, en un solvente apropiado, por ejemplo, un alcohol de 1 a 8 átomos de carbono, tal como metanol, de preferencia en la presencia agua, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de -10°C a 50°C.

Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores, que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3

HA

(Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de química orgánica*), Houben Weil, 4a. Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, 5 "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

10 Por ejemplo, un grupo terbutoxi-carbonilo protector de amino se puede remover mediante acidólisis, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, en la presencia de un solvente apropiado, tal como diclorometano, a las temperaturas preferidas en el intervalo de -10°C a 50°C.

15

Reacciones y Conversiones Opcionales

Un compuesto de la fórmula I se puede convertir en un compuesto diferente de la fórmula I de acuerdo con los procedimientos de reacción convencionales.

20 Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula I, en donde T₂ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, que lleva un sustituyente de bromo, el bromo se puede convertir en anillo de 6 a 15 átomos de carbono no sustituido o sustituido R₂ o en un grupo 25 heterocíclico de 4 a 14 miembros no sustituido o sustituido

180

enlazado por medio de un átomo de carbono R_3 , cada uno como se define para un compuesto de la fórmula I, mediante acoplamiento bajo condiciones de acoplamiento análogos a las descritas anteriormente para la variante del proceso a) con un compuesto de la
5 fórmula VI:



en donde R_{23} es R_2 o R_3 como justamente se definió, y R es
10 como se define anteriormente para un compuesto de la fórmula III; o de una manera alternativa, el bromo se puede convertir en R_3 en la forma de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros que está no substituido o sustituido como se define para un compuesto de la fórmula I, y está enlazado por medio de un átomo de nitrógeno del
15 anillo mediante una reacción de acoplamiento con un compuesto de la fórmula VII:

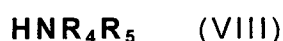


20 en donde R_3^* es R_3 en la forma de un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros que está no substituido o sustituido como se define para un compuesto de la fórmula I, y está enlazado por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, de preferencia en la presencia de un catalizador, por ejemplo, tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0), en
25 la presencia de 2-diciclohexil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo

VQ

o 2-diciclohexil-fosfino-bifenilo, en un solvente apropiado, por ejemplo, tolueno o tetrahidrofurano, a una temperatura elevada, por ejemplo, bajo condiciones de reflujo.

En un compuesto de la fórmula I, el cual lleva un sustituyente R_3 en la forma de carboxilo, por ejemplo sobre T_2 , el carboxilo se puede convertir en un grupo $-C(=O)-NR_4R_5$ en donde R_4 y R_5 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, mediante la reacción del grupo carboxilo del compuesto de la fórmula I, en la presencia de un agente de acoplamiento para la síntesis de amida con una amina el compuesto de la fórmula VIII:



en donde R_4 y R_5 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, hasta la amida correspondiente.

La reacción de preferencia tiene lugar en un solvente apropiado, por ejemplo, acetonitrilo, en la presencia de una base de nitrógeno terciario, por ejemplo, trietilamina, a las temperaturas preferidas de entre 30°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo, de aproximadamente 130°C a 150°C. Como el agente de acoplamiento para la síntesis de amida, es posible cualquier reactivo o mezcla de reactivos que active al grupo carboxilo *in situ*, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBt); cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-

182

piridil)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(1H-6-cloro-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt), o HOAt solo, o con (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina. Para una revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, véase por ejemplo, Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463.

En un compuesto de la fórmula I, en donde uno o más de T_1 y en especial T_2 lleve un grupo ciano, éste se puede convertir en tetrazol-5-ilo, por ejemplo, en la presencia de una azida inorgánica, tal como una azida de metal alcalino, por ejemplo, azida de sodio, en la presencia de una sal de una base de nitrógeno, por ejemplo, un halogenuro de amonio, tal como cloruro de amonio, en un solvente apropiado, tal como una amida de ácido, por ejemplo, N,N-dimetil-formamida, de preferencia a una temperatura elevada, por ejemplo, de 50°C a 130°C.

En un compuesto de la fórmula I, en donde uno o más de T_1 , y en especial T_2 , lleva un grupo tri-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-silanil)-etinilo, éste se puede convertir en el etinilo libre, por ejemplo, mediante la reacción con fluoruro de ter-butil-amonio (TBAF) en un solvente apropiado, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de

-10°C a 50°C.

En un compuesto de la fórmula I, en donde uno o más de T₁, y en especial T₂, lleva un sustituyente de bromo, éste se puede convertir en prop-1-ino sustituido en la posición 3 por una fracción

5 Rx seleccionada a partir de carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, oxo, ciano, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, carboxi-alquilo

10 de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N-(carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, N-(alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8

15 átomos de carbono)-amino, amido-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amido-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-silanilo, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)NR₄R₅, -NH(C=O)-

20 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y -SO₂NR₄R₅ (en donde los grupos reactivos se protegen, si es necesario, y se desprotegen después de la reacción) mediante la reacción con un compuesto de la fórmula:

24

en donde Rx es como justamente se definió. La reacción de preferencia tiene lugar en la presencia de un solvente apropiado, tal como dimetoxietano, y en la presencia de una base apropiada, por ejemplo, una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina, y en la presencia de un catalizador o mezcla de catalizadores apropiados, tales como yoduro de cobre (I) y $\text{Pd(PPh}_3\text{)}$, de preferencia a una temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 50°C a 130°C.

En un compuesto de la fórmula I, en donde uno o más de T_1 y en especial T_2 , lleva una fracción de alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, éste se puede convertir en la fracción de hidroxil-alquilo de 2 a 8 átomos de carbono correspondiente, por ejemplo, mediante la reducción con un hidruro complejo apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un solvente apropiado, tal como un éter cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de -10°C a 50°C.

Otra reacción de conversión puede ser análoga a las reacciones de desprotección.

También en los pasos del proceso opcionales llevados a cabo, "si se desea", los grupos funcionales de los compuestos de partida que no deban tomar parte en la reacción, pueden estar presentes en una forma desprotegida, o se pueden proteger, por ejemplo, mediante uno o más de los grupos protectores mencionados anteriormente en la presente bajo "Grupos Protectores". Los grupos protectores entonces se remueven total o parcialmente de acuerdo

185

con uno de los métodos descritos en el mismo.

Las sales de un compuesto de la fórmula I con un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. De esta manera, se pueden obtener sales de adición de ácido
5 de los compuestos de la fórmula I mediante el tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales con bases se pueden obtener con una base o con un reactivo de intercambio de cationes adecuado.

Las sales usualmente se pueden convertir hasta los
10 compuestos libres, por ejemplo, mediante el tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio, o mediante el tratamiento con compuestos ácidos
15 adecuados, por ejemplo, ácidos halohídricos, tales como HCl o HBr.

Las mezclas de los isómeros constitutivos o de los productos y subproductos, se pueden separar de acuerdo con los procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante distribución, cromatografía, cristalización selectiva, o similares.

20 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, por medio de métodos de separación adecuados. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros
25 individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía,

186

distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en un compuesto de la fórmula I mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

La invención, por consiguiente, también incluye un compuesto de la fórmula I en una forma isoméricamente pura, o una sal y/o un solvato del mismo, y su usos, etc.

Se debe enfatizar que también pueden tener lugar reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo al nivel de los intermediarios apropiados (y por lo tanto, son útiles en la preparación de los materiales de partida correspondientes).

Se prefieren en especial (también en el caso de la preparación de los materiales de partida descritos más adelante) las condiciones de reacción y los reactivos como se describen en los Ejemplos, o condiciones y reacciones análogas.

20 **Materiales de Partida:**

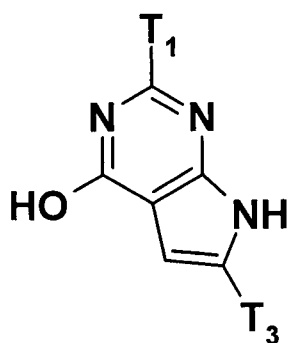
Los materiales de partida de las fórmulas II a VIII, así como otros materiales de partida, intermediarios, o los eductos mencionados en la presente, por ejemplo, más adelante, se pueden preparar de acuerdo con, o en analogía a, los métodos que son conocidos en la materia, los materiales conocidos en la técnica, y/o

los que están comercialmente disponibles, o como, o en analogía a, los métodos mencionados en los Ejemplos. Los materiales de partida novedosos, así como los procesos para su preparación, de la misma manera, son una modalidad de la presente invención. En las
5 modalidades preferidas, se utilizan los materiales de partida y se selecciona la reacción, de tal manera que se haga posible la obtención de los compuestos preferidos.

La invención también se refiere a los materiales de partida novedosos e intermediarios dados a conocer en la presente, así
10 como las sales y/o los solvatos de los mismos.

Por ejemplo, un material de partida de la fórmula II, en donde X es N, y los otros símbolos son como se definen para un compuesto de la fórmula II, se puede preparar a partir de un compuesto precursor de la fórmula II, en donde en lugar del yodo está presente
15 un cloro como el Hal, mediante la reacción en la presencia de un ácido, en especial un ácido halohídrico, en un solvente apropiado, por ejemplo, dioxano y/o acetonitrilo, a una temperatura elevada, por ejemplo, entre 100°C y 180°C, con un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro de sodio.

20 Un compuesto de la fórmula II, en donde Hal es cloro, X es N, y las otras fracciones son como se definen para un compuesto de la fórmula II, se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de hidroxilo de la fórmula IX:



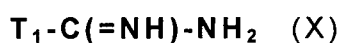
(IX)

5

en donde T_1 y T_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, mediante su reacción con un cloruro de ácido inorgánico, de preferencia POCl_3 , de preferencia sin solvente, y de preferencia a 10 temperaturas en el intervalo de 50°C a 120°C .

De una manera análoga, utilizando otros haluros de ácidos inorgánicos, se puede obtener otro compuesto de la fórmula II, en donde Hal es un halógeno diferente de cloruro.

Un compuesto de la fórmula IX se obtiene de preferencia 15 mediante la reacción de un compuesto de carboxiamidina de la fórmula X:



20 en donde T_1 es como se define para un compuesto de la fórmula I, con etil-éster del ácido 2-ciano-4,4-dietoxi-butírico, por ejemplo, después de disolver el compuesto de la fórmula II en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, etanol, en la presencia de una base fuerte, por ejemplo, un metilato de metal 25 alcalino, tal como metilato de sodio (NaOCH_3), y primero se permite

189

una reacción a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 10°C a 50°C, y luego se agrega el etil-éster del ácido 2-ciano-4,4-dietoxibutírico, y se hace reaccionar a una temperatura preferida en el intervalo de 40°C a 90°C.

- 5 Una carboxiamidina de la fórmula X se puede obtener, por ejemplo, a partir de un compuesto de ácido carboximídico de la fórmula XI:



10

en donde T_1 es como se define para un compuesto de la fórmula I, y Alk es alquilo, por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mediante su reacción con una sal de amonio, tal como cloruro de amonio, en la presencia de un solvente o mezcla de
15 solventes apropiados, por ejemplo, un alcohol, tal como etanol, y/o agua, de preferencia a una temperatura elevada, por ejemplo, en el intervalo de 50°C a 90°C.

- Un éster de ácido carboxímico de la fórmula XI se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de ciano
20 de la fórmula XII:



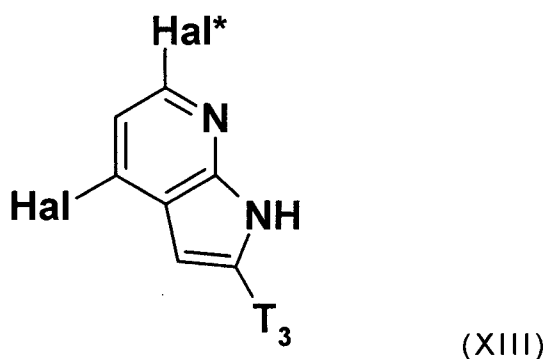
- en donde T_1 es como se define para un compuesto de la
25 fórmula I, con el alcoholato correspondiente de un alcohol Alk-OH,

190

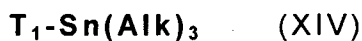
en donde Alk es como se define para un compuesto de la fórmula XII, por ejemplo, con un alcoholato de metal alcalino, tal como metanolato de sodio, en el alcohol correspondiente, por ejemplo, metanol, de preferencia a temperaturas de entre 0°C y 50°C.

5 Un material de partida de la fórmula II, en donde X es CH, se puede obtener de preferencia mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XIII:

10



en donde T₃ es como se define para un compuesto de la
15 fórmula I, y Hal y Hal* son dos sustituyentes de halógeno diferentes, en donde Hal es en especial cloro, y Hal* es bromo, con un compuesto de estanato de la fórmula XIV:



20

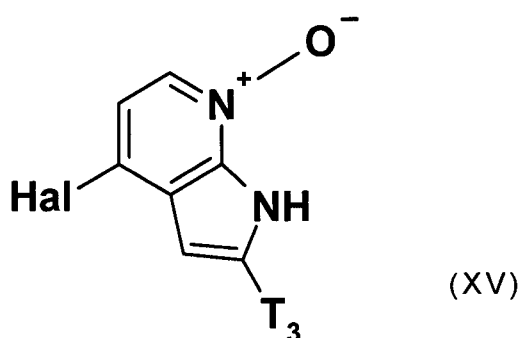
en donde T₁ es como se define para un compuesto de la fórmula I, y Alk es alquilo, en especial alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como butilo normal, en la presencia de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), en un solvente
25 apropiado, tal como acetonitrilo, de preferencia a una temperatura

1a1

elevada, por ejemplo, de 150°C a 170°C.

Un compuesto de la fórmula XIII, por ejemplo, se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XV:

5



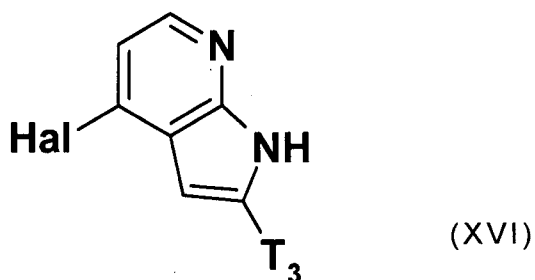
10

en donde T_3 es como se define para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, en especial cloro, con un haluro de ácido, en especial haluro de benzoilo, en donde el componente de haluro corresponde a Hal^* , por ejemplo, es bromo, en un solvente apropiado, por ejemplo, tetrahidrofurano y hexametil-disilazano, a una temperatura de preferencia en el intervalo de 0°C a 50°C.

15

Un compuesto de la fórmula XV se puede obtener, por ejemplo, mediante la oxidación de un compuesto de pirrolo-piridina de la fórmula XVI:

20



en donde Hal y T_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula XV, por ejemplo, mediante su reacción con un peróxido

25

142

orgánico, tal como un ácido m-cloro-perbenzoico, en un solvente apropiado, por ejemplo, cloroformo, por ejemplo, a temperaturas en el intervalo de -25°C a 20°C.

Los materiales de partida de las fórmulas III, IV, V, XII, XIV, y XVI, así como otros materiales de partida, se pueden obtener de acuerdo con los métodos conocidos en la materia, están comercialmente disponibles, o de preferencia se pueden preparar mediante los métodos, o en analogía a los métodos descritos en los Ejemplos, utilizando los materiales de partida apropiados y las condiciones de reacción correspondientes.

Los agentes de la invención (otra palabra utilizada en la presente para los compuestos de la fórmula I, sus sales, o sus solventes) actúan como inhibidores de cinasa tipo activina ("ALK")-5. Cuando menos muchos de estos compuestos también actúan como inhibidores de ALK-4 también.

TGF- β 1 es el miembro prototípico de una familia de citocinas, incluyendo las TGF- β s, activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas óseas, y sustancia inhibidora de Mulleriana, que señalizan a través de una familia de receptores de cinasa de serina/treonina transmembrana individuales. Estos receptores se pueden dividir en dos clases, los receptores tipo I o de cinasa tipo activina (ALK) y los receptores tipo II. Los receptores de ALK se distinguen de los receptores tipo II en que los receptores de ALK (a) carecen de la cola intracelular rica en serina/treonina, (b) poseen dominios de cinasa de serina/treonina que son muy homólogos entre

los receptores tipo I, y (c) comparten un motivo de secuencia común denominado como el dominio GS, que consiste en una región rica en residuos de glicina y serina. El dominio GS está en el extremo amino-terminal del dominio de cinasa intracelular, y es crítico para la
5 activación por parte del receptor tipo II. Varios estudios han demostrado que la señalización de TGF- β requiere de los receptores tanto de ALK como tipo II. De una manera específica, el receptor tipo II fosforila el dominio GS del receptor tipo I para TGF- β , ALK5, en la presencia de TGF- β . A su vez, ALK5 fosforila las proteínas
10 citoplásmicas smad2 y smad3 en dos serinas carboxi-terminales. Las proteínas smad fosforiladas se translocalizan en el núcleo, y activan los genes que contribuyen a la producción de la matriz extracelular. Por consiguiente, los compuestos preferidos de esta invención son selectivos en que inhiben al receptor tipo I.

15 Las activinas transducen las señales de una manera similar a TGF- β . Las activinas se enlazan con la cinasa de serina/treonina, el receptor de activina tipo II (ActRIIB), y el receptor tipo II activado hiper-fosforila los residuos de serina/treonina en la región GS de ALK4. A su vez, la ALK activada fosforila Smad2 y Smad3. La
20 formación consecuente de un complejo hetero-Smad con Smad4 da como resultado la regulación de la transcripción genética inducida por activina.

La activación del eje TGF- β 1 y la expansión de la matriz extracelular son contribuyentes tempranos y persistentes para el
25 desarrollo y progreso de la enfermedad renal crónica y la enfermedad

194

vascular. Border W.A., y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. Además, TGF- β 1 tiene un papel en la formación del inhibidor-1 del activador de fibronectina y plasminógeno, los componentes de los depósitos escleróticos, a través de la acción de la fosforilación de smad3 mediante el receptor ALK5 de TGF- β 1. Zhang Y., y colaboradores, *Nature*, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T., y colaboradores, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39(11), 1981-9.

La fibrosis progresiva en el riñón y en el sistema cardiovascular es una causa importante de sufrimiento y muerte, y un contribuyente importante para el costo del cuidado de la salud. TGF- β 1 se ha implicado en muchos trastornos fibróticos renales. Border W.A., y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. TGF- β 1 se eleva en la glomerulonefritis aguda y crónica, Yoshioka K., y colaboradores, *Lab. Invest.*, 1993; 68(2), 154-63, en la nefropatía diabética, Yamamoto, T., y colaboradores, 1993, *PNAS* 90, 1814-1818., en rechazo de aloinjerto, nefropatía por VIH, y nefropatía inducida por angiotensina, Border W.A., y colaboradores, *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. En estas enfermedades, los niveles de expresión de TGF- β 1 coinciden con la producción de matriz extracelular. Tres líneas de evidencia sugieren una relación causal entre TGF- β 1 y la producción de matriz. Primera, se puede inducir a los glomérulos normales, las células mesangiales, y las células no renales, para producir proteína de matriz extracelular, y para inhibir la actividad de proteasa mediante la TGF- β 1 exógena *in vitro*. Segunda, la neutralización de los anticuerpos contra TGF- β 1

puede prevenir la acumulación de matriz extracelular en las ratas nefríticas. Tercera, los ratones transgénicos con TGF- β 1, o la transfección *in vivo* del gen TGF- β 1 en riñones de ratas normales, dieron como resultado un rápido desarrollo de glomeruloesclerosis.

5 Kopp J.B., y colaboradores, *Lab. Invest.*, 1996; 74(6),991-1003. Por consiguiente, la inhibición de la actividad de TGF- β 1, se indica como una intervención terapéutica en la enfermedad renal crónica.

TGF- β 1 y sus receptores aumentan en los vasos sanguíneos lesionados, y se indican en la formación de neoíntima en seguida de angioplastia de globo, Saltis J., y colaboradores, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996; 23(3), 193-200. En adición TGF- β 1 es un potente estimulante de la migración de las células de músculo liso ("SMC") *in vitro*, y la migración de células de músculo liso en la pared arterial es un factor contribuyente en la patogénesis de

15 ateroesclerosis y restenosis. Más aún, en el análisis multivariado de los productos celulares endoteliales contra el colesterol total, la ALK5 receptora de TGF- β se correlacionó con el colesterol total ($P < 0.001$), Blann A.D., y colaboradores, *Atherosclerosis*, 1996; 120(1-2), 221-6.

20 Adicionalmente, las células de músculo liso derivadas a partir de las lesiones ateroescleróticas humanas tienen una mayor proporción de receptor ALK5 / TGF- β tipo II. Debido a que TGF- β 1 se sobre-expresa en las lesiones vasculares fibroproliferativas, se permitiría a las células variantes del receptor-I crecer de una forma

25 lenta, pero incontrolada, mientras que se sobre-producirían los

componentes de matriz extracelular, McCaffrey T. A., y colaboradores, Jr., *J. Clin. Invest.*, 1995; 96(6), 2667-75. TGF- β 1 se inmunolocalizó en los macrófagos no espumosos en las lesiones ateroscleróticas, en donde se presenta la síntesis de matriz, sugiriendo que los macrófagos no espumosos pueden participar en la modulación de la expresión genética de matriz en la remodelación aterosclerótica por medio de un mecanismo dependiente de TGF- β . Por consiguiente, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 también se indica en aterosclerosis y restenosis.

10 La fibrosis hepática es el resultado de una respuesta desequilibrada de sanado de heridas a la lesión crónica del hígado desencadenada por un número de agentes, tales como virus de hepatitis B y hepatitis C, alcohol o fármacos, y enfermedades autoinmunes. Por último, la fibrosis hepática podría conducir a una cirrosis amenazante de la vida y a cáncer de hígado (véase el artículo revisado por Gressner y colaboradores (2006) *J. Cell. Mol. Med.* 2006, 10(1): 76-99).

Se sabe que varias sendas de señalización celular se alteran con la lesión crónica del hígado.

20 Está bien documentado que la señalización de TGF β , sus receptores, y las proteínas de señalización Smad asociadas, están presentes en los tipos de células involucradas en la fibrogénesis. Se ha encontrado que los niveles circulantes de TGF β están elevados en un número de modelos animales de enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis hepática. Los ratones transgénicos con sobre-

25

19A

expresión de TGF β 1 desarrollan fibrosis en múltiples órganos, incluyendo hígado, riñón, pulmones, y corazón. Es evidente que está involucrada una elevada señalización de TGF β en todos los tipos de enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis hepática. Esta noción se ha validado adicionalmente en varios estudios que utilizan los inhibidores de TGF β en modelos de fibrosis. TGF β media su señal mediante el enlace con dos receptores de cinasa de serina/treonina, TGF β RII y ALK5. La expresión de una TGF β RII negativa dominante mostró efectos benéficos en un modelo de rata de fibrosis hepática inducida por dimetil-nitrosamina (véase Qi y colaboradores (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 2345-9, y Nakamura y colaboradores (2000) *Hepatology* 32: 247-55). La inhibición de la expresión de TGF β utilizando un planteamiento anti-sentido también redujo la fibrosis hepática inducida por ligamiento del conducto biliar (véase Arias y colaboradores (2003) *BMC Gastroenterol.* 3: 29). Recientemente, cuando se dio terapéuticamente a la rata un inhibidor de moléculas pequeñas de ALK5, GW6604, tuvo un efecto significativo en el tratamiento de la fibrosis hepática inducida por dimetil-nitrosamina. Es muy notorio que GW6604 previno el 40 por ciento del índice de muerte, e inhibió el depósito de matriz extracelular por el 60 por ciento, una medición clave para la fibrosis. Es importante que no se observaron efectos secundarios obvios durante las 3 semanas de tratamiento con GW6604 (véase De Gouville y colaboradores (2005) *Br. J. Pharmacol.* 145: 166-77). Tomados juntos, estos estudios sugieren que la inhibición de la

señalización de TGF β podría ser un tratamiento efectivo para las enfermedades fibróticas del hígado.

TGF- β 1 también se indica en la reparación de heridas. Se han utilizado anticuerpos neutralizantes para TGF- β 1 en un número de
5 modelos, para ilustrar que la inhibición de la señalización de TGF- β 1 es benéfica en el restablecimiento de la función después de la lesión, al limitar la formación de cicatriz excesiva durante el proceso de sanado. Por ejemplo, los anticuerpos neutralizantes para TGF- β 1 y TGF- β 2 redujo la formación de cicatriz, y mejoró la citoarquitectura
10 de la neodermis mediante la reducción del número de monocitos y macrófagos, así como mediante la disminución del depósito de fibronectina dérmica y colágeno en ratas, Shah M., *J. Cell. Sci.*, 1995,108, 985-1002. Más aún, los anticuerpos para TGF- β también mejoran el sanado de las heridas córneas en conejos, Moller-
15 Pedersen T., *Curr. Eye Res.*, 1998, 17, 736-747, y aceleran el sanado de heridas de las úlceras gástricas en la rata, Ernst H., *Gut*, 1996, 39, 172-175. Estos datos sugieren fuertemente que la limitación de la actividad de TGF- β sería benéfica en muchos tejidos, y sugieren que cualquier enfermedad con elevación crónica de TGF- β
20 se beneficiaría mediante la inhibición de las sendas de señalización de smad2 y smad3.

TGF- β también está implicada en las adhesiones peritoneales, Sand G.M., y colaboradores, *Wound Repair Regeneration*, Noviembre-Diciembre de 1999, 7(6), 504-510. Por consiguiente, los
25 inhibidores de ALK5 serían benéficos para prevenir las adhesiones

fibróticas peritoneales y sub-dérmicas en seguida de los procedimientos quirúrgicos.

TGF- β también está implicada en el fotoenvejecimiento de la piel (véase Fisher GJ, Kang SW, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan YS, Data S, Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, *Archives of Dermatology*, 138(11): 1462-1470, Noviembre de 2002, y Schwartz E, Sapadin AN, Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin-modulation by 25 topical tretinoin", *Archives of Dermatological Research*, 290(3): 137-144, Marzo de 1998).

La señalización de TGF- β también está implicada en el desarrollo de trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar (véase Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation*. 14 de Agosto de 2001; 104(7): 790-5. Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*. 28 de Abril de 2006).

Los niveles de TGF- β 1 aumentan en los modelos animales de hipertensión pulmonar (Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am*.

J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. Julio de 2003; 285(1): L209-21).

Otros estudios han sugerido que la TGF- β 1 derivada de células endoteliales pulmonares puede estimular el crecimiento de las células de músculo liso vascular pulmonar, las cuales pueden estar subyacentes a la mejor muscularización observada en la vasculatura pulmonar de los individuos con hipertensión pulmonar (Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 14 de Abril de 2006). Por consiguiente, la inhibición de la acción de TGF- β 1 sobre ALK5 se indica como una intervención terapéutica en la hipertensión pulmonar.

Adicionalmente, también se ha implicado la señalización de TGF- β mal regulada en el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática. La activación de ALK5 da como resultado la activación de Smad3 y la modulación corriente abajo de la expresión de los genes involucrados en el proceso fibrótico, tales como el inhibidor del activador de plasminógeno-1, pro-colágeno 3A1, y factor de crecimiento del tejido conectivo. Se ha demostrado que los niveles de TGF- β 1 y sus mediadores pro-fibróticos corriente abajo son sobre-regulados en el lavado broncoalveolar tomado de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.*

201
~~201~~

Febrero de 1997; 181(2): 285-95), y en modelos animales de fibrosis pulmonar idiopática (Westergren-Thorsson G, Hernnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in
5 developing bleomycin-induced pulmonar fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* Agosto de 1993; 92(2):632-7).

La sobre-expresión transitoria de TGF- β 1 activa en pulmones de murino, utilizando transferencia genética mediada por vector adenoviral, dio como resultado una fibrosis pulmonar progresiva en
10 ratones de tipo silvestre, mientras que no se vio fibrosis en los pulmones de ratones con eliminación genética de Smad3 sino hasta 28 días en seguida del estímulo con TGF- β 1 (Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I y II receptors by pulmonar cells in bleomycin-
15 induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung. Res.* Abril-Mayo de 2002; 28(3): 233-50. Por consiguiente, también se indica la inhibición de la activación de ALK5 mediante TGF- β 1 para la fibrosis pulmonar.

La TGF- β 1 también puede estar implicada en los tumores, y,
20 por consiguiente, los agentes de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, angiogénesis, metástasis, tumores, por ejemplo, en el tratamiento y/o la prevención del progreso tumoral.

La señalización de activina, y la sobre-expresión de activina,
25 está relacionada con los trastornos patológicos que involucran la

acumulación de matriz extracelular y fibrosis (por ejemplo, Matsuse, T. y colaboradores, *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 13: 17-24 (1995); Inoue, S. y colaboradores, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. y colaboradores, *Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996); De Bleser y colaboradores, *Hepatology* 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. y colaboradores, *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998); Munz, B. y colaboradores, *EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999)), las respuestas inflamatorias (por ejemplo, Rosendahl, A. y colaboradores, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001), la caquexia o consunción (Matzuk M. M. y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. y colaboradores, *Mol. Endocrinol.* 10: 531-543 (1996); Cipriano, S. C. y colaboradores, *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000)), las enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, Logan, A. y colaboradores, *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. y colaboradores, *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999); Masliah, E. y colaboradores, *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. y colaboradores, *J. Neuropathol. Exp. Neural.* 58: 174-187 (1999); John, G. R. y colaboradores, *Nat. Med.* 8:1115-1121 (2002)), y la hipertensión (por ejemplo, Dahly, A. J. y colaboradores, *Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Los estudios han demostrado que la TGF- β y la activina pueden actuar sinérgicamente para inducir la producción de matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. y colaboradores,

Gastroenterology 114; 550-558 (1998)).

Sigue, por consiguiente, que la inhibición de la fosforilación con ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 mediante los agentes de la invención, puede ser útil para tratar y prevenir los trastornos que involucran estas sendas de señalización.

La señalización de activina también está implicada en el desarrollo de los trastornos pulmonares, en particular hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar. Por ejemplo, la expresión de activina A en muestras de pulmón de pacientes con fibrosis pulmonar intersticial, demostró una fuerte expresión de activina A sobre el epitelio metaplásico, las células de músculo liso hiperplásicas, las células descamadas, y los macrófagos alveolares. Las arterias pulmonares de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria mostraron abundante activina A inmuno-reactiva sobre las células de músculo liso. Estos descubrimientos sugieren un papel potencial para este factor de crecimiento, la activina A, en la patogénesis de la remodelación del tejido pulmonar asociada con la fibrosis pulmonar intersticial y con la hipertensión pulmonar (Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immuno-reactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* Marzo de 1996; 148(3): 707-13). Un aumento en los fibroblastos y en el tejido conectivo asociado, es una característica de la fibrosis pulmonar y de la hipertensión pulmonar. Se ha demostrado que la activina A modula la actividad de los

fibroblastos pulmonares humanos (HFL1), en particular con respecto a la proliferación y su diferenciación en miofibroblastos, y por consiguiente, la activina A tiene efectos potenciales sobre la proliferación de los fibroblastos pulmonares y su diferenciación en miofibroblastos, y puede contribuir a la remodelación estructural observada en la fibrosis pulmonar y en la hipertensión (Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 12 de Noviembre de 1996; 228(2): 391-6). La inducción de fibrosis pulmonar mediada por el estímulo con bleomicina en ratas, da como resultado la expresión sobre-regulada de activina A en los macrófagos infiltrados en el pulmón, y se detectó en los fibroblastos acumulados en el área fibrótica. La administración de folistatina, un antagonista de la señalización de activina, a las ratas tratadas con bleomicina, redujo de una manera significativa el número de macrófagos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar, y redujo el contenido de proteína. La folistatina redujo notoriamente el número de células infiltradas, mejoró la destrucción de la arquitectura pulmonar, y atenuó la fibrosis pulmonar (Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 15 de Septiembre de 2005; 172(6): 713-20).

Por consiguiente, también se puede esperar razonablemente que la inhibición de la señalización de activina mediante la inhibición

de ALK4, sea benéfica para el tratamiento de fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar.

Recientemente se demostró que la reducción en la señalización de TGF- β , a través de su efector Smad3, mejora las propiedades mecánicas y la concentración mineral de la matriz ósea, así como la masa ósea, haciendo posible que el hueso resista mejor las fracturas. Estos resultados sugieren que la reducción de la señalización de TGF- β se podría considerar como un objetivo terapéutico para el tratamiento de los trastornos óseos. (Balooch G, y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA.* 27 de Diciembre de 2005; 102(52): 18813-8). Por consiguiente, la inhibición de la activación de ALK5 mediante TGF- β 1 también se indica para aumentar la concentración de la densidad mineral y el contenido de hueso, y se puede utilizar para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones, incluyendo, por ejemplo, osteopenia, osteoporosis, fracturas, y otros trastornos en donde la baja densidad mineral ósea sea un signo de la enfermedad.

Teniendo consideración de su inhibición de los receptores ALK-5 y/o ALK-4, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de las condiciones mediadas por los receptores ALK-5 y/o ALK-4. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

Por consiguiente de acuerdo con un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los agentes de la invención (otra palabra utilizada en la presente para los compuestos de la fórmula I,

sus sales, o sus solventes) para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de ALK-5 o por la inhibición de ALK-4, o su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad
5 o condición mediada por la inhibición de ALK-5 o por la inhibición de ALK-4, así como dichos agentes para utilizarse en el tratamiento de esta enfermedad o condición.

Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 o por la inhibición de ALK-4 incluyen glomerulonefritis,
10 nefropatía diabética, nefritis por lupus, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis renal intersticial, fibrosis renal resultante de complicaciones de exposición a fármacos, nefropatía asociada con VIH, necropatía de trasplante, fibrosis hepática debido a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis
15 inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca posterior a
20 infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, estenosis vascular, restenosis, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización córnea vítreo-retinopatía proliferativa, formación excesiva o hipertrófica de cicatriz o queloide en la dermis que se presenta durante el sanado de heridas
25 resultantes de trauma o de heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y

sub-dérmica, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cánceres fibróticos, crecimiento de metástasis tumoral, fibrosis inducida por radiación, trombosis, y condiciones óseas, tales como osteopenia y osteoporosis, las cuales están asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea deseable el estímulo de la formación de hueso y la fijación de calcio en el hueso.

10 Las enfermedades o condiciones mediadas por la inhibición de ALK-5 incluyen en particular enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, sanado de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, hipertensión pulmonar, úlceras (incluyendo úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras duodenales), trastornos oculares, heridas de córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, adhesión peritoneal y sub-dérmica, cualquier enfermedad en donde la fibrosis sea un componente mayor, incluyendo, pero no limitándose a, fibrosis de riñón, fibrosis del pulmón, y fibrosis hepática, por ejemplo, virus de hepatitis B (HBV), virus de hepatitis C (HCV), hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos

15

20

25

inflamatorios, cicatrización, y fotoenvejecimiento de la piel.

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco
5 (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico). También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de
10 importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será
15 evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejor hiperreactividad de las vías respiratorias. Además puede ser evidenciada por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir,
20 terapia para, o pretendida para, restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticoesteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en asma puede ser evidente en particular en los sujetos susceptibles al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino"
25 es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje

sustancial de asmáticos, y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 am, es decir, en un tiempo normalmente distante sustancialmente de cualquier terapia sintomática de asma previamente administrada.

5 Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o
10 disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiper-reactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo,
15 bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica, o ftinoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, con frecuencia acompañada por
20 obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

De preferencia, la enfermedad o condición mediada por la
25 inhibición de ALK-5 o por la inhibición de ALK-4 es hipertensión

210

pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, enfermedades musculares, cáncer, u osteoporosis.

La hipertensión pulmonar que se vaya a tratar de acuerdo con la invención incluye hipertensión pulmonar primaria (PPH);
5 hipertensión pulmonar secundaria (SPH); hipertensión pulmonar primaria familiar; hipertensión pulmonar primaria esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía
10 pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar funcional clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción de ventrículo izquierdo, enfermedad de válvula mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-
15 oclusiva pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada en el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad pulmonar
20 neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad drepanocítica, otro trastorno e coagulación, trombo-émbolos crónicos, enfermedad del tejido conectivo, lupus, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomatosis capilar pulmonar.

La hipertensión pulmonar que se vaya a tratar de acuerdo con
25 la invención es más en particular hipertensión pulmonar asociada con

trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración trastornada en el sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, 5 enfermedad pulmonar neonatal, y displasia alveolar-capilar, pero en especial enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fibrosis del pulmón incluye fibrosis pulmonar idiopática en particular.

Los compuestos de la presente también se pueden utilizar para 10 el tratamiento de enfermedades musculares, incluyendo atrofas musculares (por ejemplo, desuso), distrofias musculares (por ejemplo, Distrofia Muscular de Duchenne, Distrofia Muscular de Becker, Distrofia Muscular de Limb-Girdle, Distrofia Facioescapulohumeral), sarcopenia, y caquexia.

15 El tratamiento de enfermedades musculares, tales como atrofas y distrofias musculares, es una necesidad médica en gran parte insatisfecha. Existen solamente unos cuantos compuestos aprobados para su uso en trastornos musculares clasificados, principalmente en el área de consunción o caquexia muscular 20 inducida por cáncer o por VIH, y unos cuantos más fármacos se utilizan fuera de etiqueta para estas indicaciones. En adición, la mayoría de estos fármacos solamente resuelven la pérdida de peso, y no afectan específicamente al crecimiento y función muscular. Por consiguiente, existe una necesidad de terapias efectivas para tratar 25 los deterioros funcionales asociados con las enfermedades

212

musculares relacionadas con caquexia (por ejemplo, en cáncer, VIH, y COPD), atrofia por desuso, sarcopenia, y distrofia.

La miostatina, un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF β), es un regulador negativo clave de la masa músculo-esquelética. En el ganado de doble músculo y en un cuerpo humano con hipertrofia músculo-esquelética, se detectaron diferentes mutaciones en el gen de miostatina (McPherron y colaboradores (1997) *Nature* 387:83-90; Schuelke y colaboradores (2004) *N. Engl. J. Med.* 350:2682-2688). El importante papel de la miostatina para el crecimiento músculo-esquelético y sus trastornos se confirmó en una amplia variedad de estudios *in vivo* e *in vitro*. Por ejemplo, la sobre-expresión de miostatina específica del músculo en ratones provoca pérdida de masa muscular (Reisz-Porszasz y colaboradores (2003) *AJP- Endo.* 285:876-888), mientras que los ratones nulos de miostatina tienen una mayor masa músculo-esquelética y grasa corporal reducida (Lin y colaboradores (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706). De conformidad con lo anterior, la administración sistémica de miostatina induce caquexia (Zimmers y colaboradores (2002) *Science* 296:1486-1488), mientras que la inhibición de miostatina, por ejemplo, mediante el anticuerpo neutralizante de miostatina JA16, aumenta la masa y fuerza muscular en los ratones mdx de tipo silvestre y distróficos (Bogdanovich y colaboradores (2002) *Nature* 420: 418-421, 2002; Wagner y colaboradores (2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836; Wolfman y colaboradores (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(26): 15842-15846).

En adición, se han observado niveles elevados de miostatina en las atrofias musculares tanto experimentales como clínicas, tal como en los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, o cirrosis de hígado, así como en la sarcopenia de la vejez, y
5 bajo tratamiento con glucocorticoides (Ma y colaboradores (2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371; Gonzales-Cadavid y colaboradores (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943; véase también Reisz-Porszasz y colaboradores (2003) *AJP- Endo.* 285:876-888, y Jespersen y colaboradores (2006) *Scand. J. Med. Sci.*
10 *Sports.* 16: 74-82). Estos descubrimientos muestran el alto potencial de los inhibidores de miostatina como tratamientos para las atrofias y distrofias musculares.

Todavía está bajo investigación el modo de acción de la miostatina. Está relativamente bien establecido que la miostatina
15 señala a través de Smad2/3 (Lee S. J. (2004) *Ann. Rev. Dev. Biol.* 20: 61-86). Más aún, se ha demostrado que la miostatina madura actúa por medio de los receptores de cinasa de activina tipo IIb y tipo receptora de activina (ALK) en los adipocitos (Rebbarpragada y colaboradores (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23: 7230-7242). Sin embargo,
20 no se describen los descubrimientos respectivos en las células músculo-esqueléticas. Se cree que la miostatina inhibe la diferenciación y provoca atrofia por medio de la señalización de ALK. Más aún, la inhibición de la señalización de ALK promueve la diferenciación de skMC, y provoca hipertrofia de skMC.

25 La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico

caracterizado por una baja masa ósea y un deterioro micro-
arquitectónico en el tejido óseo, con un aumento consecuente en la
fragilidad ósea y la susceptibilidad a las fracturas. El síndrome
osteoporótico tiene múltiples facetas, abarcando los trastornos
5 primarios, tales como osteoporosis post-menopáusica o relacionada
con la edad, y las condiciones secundarias que acompañan a los
estados de enfermedad o a las medicaciones. Las propiedades
mecánicas y la composición de la matriz ósea, junto con la masa y
arquitectura ósea, son determinantes críticos de la capacidad de los
10 huesos para resistir a las fracturas.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención incluye
un agente de la invención para utilizarse como un producto
farmacéutico.

En un aspecto todavía adicional, la invención incluye un
15 método para prevenir o tratar condiciones óseas que estén asociadas
con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en donde sea
deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en
el hueso, en donde se administra una cantidad (en especial
farmacéuticamente) efectiva de un agente de la invención, o un éster
20 farmacéuticamente aceptable y disociable, o una sal de adición de
ácido del mismo, a un paciente que necesite dicho tratamiento.

En un aspecto todavía adicional, la invención incluye una
composición farmacéutica para prevenir o tratar condiciones óseas
que estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio,
25 o en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la

215

fijación de calcio en el hueso, la cual comprende un agente de la invención, o un éster farmacéuticamente aceptable y disociable, o una sal de adición de ácido del mismo, en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En un aspecto todavía adicional, la invención incluye el uso de un agente de la invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una condición ósea.

La actividad de cinasa de ALK5 se evalúa mediante la medición de la incorporación de fosfato radiomarcado [^{33}P] en el sustrato genérico, caseína. El dominio de cinasa de la ALK5 humana (aminoácidos 200-503) se fusiona con una marca de histidina N-terminal. La actividad de cinasa de ALK5 se hace constitutiva por medio de mutación puntual en el aminoácido 204 (modificación de treonina hasta aspartato, ALK5 T204D), y la construcción de la

10 cinasa se diseña para expresarse a partir de una construcción de expresión de baculovirus en células de insecto. La proteína ALK5 T204D marcada con histidina, recombinantemente expresada, purificada, se disuelve a 5.4 miligramos/mililitro en Tris-HCl 50 mM, pH de 8.0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. La ALK5 T204D se disuelve

15 hasta 2.5 microgramos/mililitro en regulador de ensayo (Regulador de Ensayo: Tris-HCl 20 mM, pH de 7.4, MgCl_2 10 mM, MnCl_2 2 mM) en el día de uso.

20

Los compuestos de prueba y los compuestos de referencia se disuelven en regulador de ensayo sin DTT, que contiene sulfóxido de dimetilo al 5 por ciento (volumen/volumen). Las soluciones de

25

suministro de los compuestos de prueba y de referencia se diluyen en regulador de ensayo con DTT (1.25 mM) que contiene sulfóxido de dimetilo al 4.5 por ciento (volumen/volumen). Se agregan 10 microlitros del compuesto de prueba o de referencia a las cavidades apropiados de una placa de fondo en U de 96 cavidades. Se determina la actividad enzimática total mediante la medición de la actividad de ALK5 T204D en ausencia de los compuestos de referencia inhibidores de cinasa ALK5. El enlace no específico (NSB) se determina mediante la medición de la actividad de ALK5 T204D en la presencia de los compuestos de referencia inhibidores de cinasa ALK5. Se agregan 10 microlitros de solución de suministro de caseína desfosforilada (la caseína desfosforilada se disuelve en ddH₂O a 20 miligramos/mililitro) por cavidad (concentración final del ensayo de 200 microgramos/cavidad). Se agregan 20 microlitros de ALK5 T204D (solución de 2.5 microgramos/mililitro) por cavidad (concentración final del ensayo de 50 nanogramos/cavidad). Las placas se dejan incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Se agregan 10 microlitros de la mezcla de ATP al cavidad para iniciar la reacción (concentración final del ensayo de [³³P]ATP 0.66 nM / ATP no marcado 1 µM / cavidad). La mezcla de ATP se prepara como sigue: El ATP no marcado (3 mM) se disuelve en ddH₂O, y se ajusta el pH a 7.4. La concentración de suministro de [³³P]ATP es de 10 µCi/microlitro. Se agrega el volumen apropiado de [³³P]ATP a la solución de ATP no marcado, de tal manera que la concentración final del ensayo por cavidad es de 0.1 µCi. En seguida de la adición

de la mezcla de ATP, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 50 minutos. La reacción de la cinasa se termina mediante la adición de 50 microlitros de regulador de paro (Tris-HCl 20 mM, pH de 7.4, EDTA 10 mM).

5 Se transfieren 75 microlitros/cavidad a partir de la placa de reacción, a una placa Multiscreen-IP (las placas MultiScreen-IP se preparan mediante la adición de 50 microlitros de etanol al 70 por ciento (volumen/volumen) por cavidad, y se incuban durante 5 minutos a temperatura ambiente. El etanol se remueve mediante
10 aspiración por medio de una unidad de Múltiple de Vacío MultiScreen HTS (Millipore, Cat No: MSVMHT500). Las placas se lavan dos veces mediante la adición de 200 microlitros/cavidad de ddH₂O). La placa MultiScreen-IP se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos, para permitir el enlace de la caseína a la placa. Las placas
15 MultiScreen-IP se lavan tres veces mediante la adición de 200 microlitros/cavidad de solución de ácido fosfórico 100 mM, y se remueve cuidadosamente el empaque del respaldo de la placa MultiScreen-IP, y la placa se seca en el horno durante 30 minutos. La placa MultiScreen-IP se sella en el respaldo, se agregan 50
20 microlitros de Microscint^{MR}20; entonces las placas se sellan con Topseal, y se detecta la caseína radiomarcada y se cuantifica en un lector de placas TopCount^{MR}, utilizando el protocolo de cintilación de ³³P.

Los compuestos de acuerdo con la invención, en este ensayo,
25 muestran una inhibición de ALK-5 con una IC₅₀ en el intervalo de 1 a

10,000 nM, de preferencia de 2 a 2000 nM.

Empleando el sistema de prueba mencionado anteriormente, se pueden encontrar experimentalmente los datos de IC_{50} mostrados en los Ejemplos.

5 Los agentes de la invención también son útiles como co-agentes terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes, o anti-tusivas, en particular en el tratamiento de
10 enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, tales como aquéllas mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un agente de
15 la invención se puede mezclar con una o más sustancias de fármaco diferentes en una composición farmacéutica, o se puede administrar por separado, antes, de una manera simultánea con, o después de la(s) otra(s) sustancia(s) de fármaco.

Los fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en
20 particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida, o furoato de mometasona, o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [Novartis] (en especial aquéllos de los
25 Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99

y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor glucocorticoide no esteroideos, tales como aquéllos descritos en las Patentes Números DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 5 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 y WO 05/05452; antagonistas de LTB₄, tales como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 y 10 aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700 y en la Publicación Internacional Número WO 04/108720; los antagonistas de LTD₄, tales como montelukast, pranlukast, zafirlukast, accolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 y L-648051; agonistas 15 del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-sulfonil]-etil]-amino]-etil]-2(3H)-benzotiazolona y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el clorhidrato Viozan® - AstraZeneca); inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (Ariflo® 20 GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 25 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO

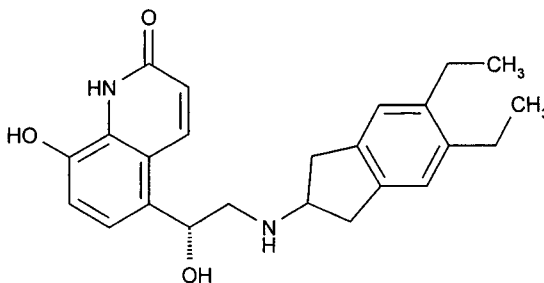
220
~~1022~~

92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766,
WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO
04/000839 y WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451,
WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO
5 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO
04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO
04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO
05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO
05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345, así como
10 aquéllos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO
98/18796 y WO 03/39544. Los agonistas de A2a, tales como aquéllos
descritos en las Patentes Números EP 409595A2, EP 1052264, EP
1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319,
WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO
15 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266,
WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO
01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676,
WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO
04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; y los antagonistas de
20 A2b, tales como aquéllos descritos en las Publicaciones
Internacionales Números WO 02/42298 y WO 03/042214.

Los fármacos broncodilatadores incluyen los agonistas del
adrenoceptor beta-2. Los agonistas del adrenoceptor beta-2
adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol,
25 terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, y en especial,

formoterol, carmoterol, GSK159797 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 0075114, cuyo documento se incorpora a la presente como
5 referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos del mismo, en especial un compuesto de la fórmula:

10



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601, o de la fórmula
15 I de la Publicación Internacional Número WO 04/087142. Otros agonistas del adreno-receptor β -2 adecuados incluyen los compuestos, tales como aquéllos descritos en, y también los compuestos de, las Patentes Números EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357,
20 US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US
25 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO

01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439,
WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO
03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412,
WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO
5 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142,
WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO
05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140,
WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO
05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO
10 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 o WO 06/8173.

Los fármacos broncodilatadores también incluyen otros agentes
anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de
ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio, glicopirrolato,
CHF 4226 (Chiesi) y SVT-40776, pero también aquéllos descritos en
15 las Patentes Números EP 424021, US 3714357, US 5171744, US
2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO
02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966,
WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO
05/77361 y WO 06/48225.

20 Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles
adecuados incluyen los agonistas del adrenoceptor beta-2 /
antagonistas muscarínicos dobles, tales como aquéllos que se dan a
conocer en las Patentes Números US 2004/0167167, US
2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933,
25 WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 y WO 06/23475.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, levocetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, 5 azelastina, dimetindeno, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina, y tefenadina, así como aquéllos que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/099807 y WO 04/026841, y en la Patente Japonesa Número JP 2004107299.

De acuerdo con una modalidad adicional de la invención, los 10 agentes de la invención se pueden emplear como adjuntos o adyuvantes para otra terapia, por ejemplo, una terapia que utilice un inhibidor de la resorción ósea, por ejemplo como en la terapia de osteoporosis, en particular una terapia que emplee calcio, una calcitonina o un análogo o derivado de la misma, por ejemplo, 15 calcitonina de salmón, de anguila, o humana, una hormona esteroidea, por ejemplo un estrógeno, un agonista parcial de estrógeno o una combinación de estrógeno-gestágeno, un SERM (Modulador Selectivo del Receptor de Estrógeno), por ejemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial A), 20 vitamina D o un análogo de la misma, o PTH, un fragmento de PTH, o un derivado de PTH, por ejemplo, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH(1-31)NH₂, o PTS 893.

Los agentes de la invención se pueden emplear además en combinación con el factor de crecimiento tipo insulina humana-1 o 25 IGF1, aunque formulado o estabilizado, tal como IPLEX^{MR} como es

desarrollado por Insmed Inc., o como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2006/0166328.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad
5 obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención
10 proporciona un agente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se describe anteriormente en la presente, para utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

15 Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo intravenosamente; tópicamente a la piel, por ejemplo en el tratamiento de psoriasis; intranasalmente, por ejemplo en el
20 tratamiento de fiebre de heno; o, de preferencia, mediante inhalación, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. En particular, los agentes de la invención se pueden suministrar como una formulación inhalable para el tratamiento de enfermedad pulmonar
25 obstructiva crónica y asma.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un agente de la invención en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, opcionalmente junto con un diluyente
5 o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico.

Las formulaciones pueden ser composiciones parenterales, por
10 ejemplo, para inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, u otra inyección, o para infusión, para administración tópica o transdérmica, o para administración enteral, por ejemplo, para administración oral, nasal, o rectal, por ejemplo, cápsulas, grageas, polvos, formulaciones líquidas orales (por ejemplo, soluciones para
15 beber, dispersiones, jarabes, o pastas), tabletas, pastillas, polvos, productos para inhalación, supositorios, o similares.

Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de
20 suministro transdérmico, por ejemplo, parches.

La dosificación del ingrediente activo depende de una variedad de factores, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la severidad de la condición que se vaya a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática
25 del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, clínico,

o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración del fármaco dentro del intervalo que proporcione eficacia requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, el equilibrio, y la eliminación de un fármaco.

La dosis de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para administrarse a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, es de preferencia de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 10 gramos, más preferiblemente de aproximadamente 0.7 miligramos a aproximadamente 7 gramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales, las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño, si no se menciona de otra manera. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

Las presentes composiciones farmacéuticas, las cuales, si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución, o liofilización, y comprenden de aproximadamente el 1 por ciento al 99 por ciento en peso, en especial de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el

60 por ciento de ingrediente(s) activo(s).

Las composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas en formas unitarias de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas o supositorios, así como ampolletas, frascos, o jeringas previamente llenadas.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante la combinación del ingrediente activo con vehículos sólidos, opcionalmente se granula una mezcla resultante, y se procesa la mezcla o el granulado, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes adecuados, a las tabletas o núcleos de grageas.

Los vehículos adecuados son en particular rellenos, tales como azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, trifosfato de calcio o bifosfato de calcio, y también aglutinantes tales como pastas de almidón, por ejemplo, almidón de maíz, de arroz, o de papa, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones anteriormente mencionados, también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Los excipientes son en particular agentes de desliz y lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo tal como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilen glicol. A los núcleos de grageas se les proporcionan recubrimientos adecuados, los cuales pueden ser

resistentes a los jugos gástricos, utilizando, entre otras cosas, soluciones de azúcar concentradas, las cuales pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilen glicol y/o dióxido de titanio, soluciones de shellac en los solventes orgánicos
5 adecuados o las mezclas de solventes o, para la preparación de recubrimientos que sean resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar tintes o pigmentos a las tabletas o a los recubrimientos de
10 grageas, por ejemplo, para identificar o indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

Otras composiciones farmacéuticas para administración oral son cápsulas llenadas en seco hechas de gelatina o hipromelosa, y también cápsulas selladas blandas consistentes en gelatina y un
15 plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenadas en seco pueden contener al ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o agentes de desliz, tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las
20 cápsulas blandas, el ingrediente activo de preferencia se disuelve o se suspende en un líquido adecuado, tal como un aceite graso, aceite de parafina, o un polietilen glicol líquido, al cual también se le puede agregar un estabilizante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para
25 administración rectal son, por ejemplo, supositorios, los cuales

consisten en una combinación del ingrediente activo con una base para supositorios. Los ejemplos de las bases para supositorios adecuadas son triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilen glicoles, y alcanoles superiores. También es
5 posible utilizar cápsulas rectales de gelatina, las cuales contienen una combinación del ingrediente activo con un material de base. Los materiales de base adecuados son, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilen glicoles, e hidrocarburos de parafina.

Las formas de dosificación particularmente adecuadas para
10 administración parenteral son soluciones acuosas de un ingrediente activo en una forma soluble en agua, por ejemplo una sal soluble en agua. La solución se puede ajustar con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos hasta un valor de pH fisiológicamente aceptable de aproximadamente un pH de 4 a 9, o más preferiblemente de
15 aproximadamente 5.5 a 7.5. Las soluciones además se pueden hacer isotónicas con sales inorgánicas como cloruro de sodio, o con compuestos orgánicos como azúcares, alcoholes de azúcar, o aminoácidos, más preferiblemente con manitol o glicerol. Las composiciones adecuadas son también suspensiones del ingrediente
20 activo, tales como las suspensiones oleosas para inyección correspondientes, para las cuales se utilizan solventes o vehículos lipofílicos adecuados, tales como aceites grasos, por ejemplo aceite de ajonjolí, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo oleato de etilo, o triglicéridos; o las suspensiones acuosas para inyección
25 que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo

carboxi-metil-celulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrana, y opcionalmente también estabilizantes.

Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o
5 formulaciones en polvo seco.

Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un frasco de aerosol provisto con una válvula adaptada para suministrar una dosis medida, tal como de 10 a 100 microlitros, por ejemplo, de
10 25 a 50 microlitros, de la composición, es decir, un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida. Los frascos de aerosol adecuados y los procedimientos para contener dentro de ellos composiciones en aerosol bajo presión son bien conocidos por los expertos en la técnica de la terapia de inhalación. Por ejemplo, se
15 puede administrar una composición en aerosol a partir de una lata recubierta, por ejemplo como se describe en la Patente Europea Número EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa, orgánica, o acuosa/orgánica nebulizable, el dispositivo para inhalación puede ser un nebulizador
20 conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional, tal como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, el cual puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 mililitros, comúnmente de 1 a 10 mililitros, de la dispersión; o un nebulizador manual, algunas veces referido como un inhalador de niebla suave o
25 de rocío suave, por ejemplo un dispositivo electrónicamente

controlado, tal como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico, tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim), el cual permite tener volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, de 10 a 100 microlitros, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una forma de partículas finamente divididas, el dispositivo para inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para suministrar un polvo seco a partir de una cápsula o burbuja que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación del (A) y/o (B), o un dispositivo para inhalación de polvo seco en múltiples dosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, de 3 a 25 miligramos de polvo seco, que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por accionamiento. La composición de polvo seco de preferencia contiene un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Los dispositivos para inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos que se dan a conocer en las Patentes Números US 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER^{MR}), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER^{MR}), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER^{MR}), y WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER^{MR}).

La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del

mismo, en una forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende este compuesto en una forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende este compuesto en una forma inhalable en asociación con un dispositivo para inhalación; y (D) un dispositivo para inhalación que contiene dicho compuesto en una forma inhalable.

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención, desde luego, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.0001 a 30 miligramos/kilogramo, típicamente de 0.01 a 10 miligramos por paciente, mientras que para administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 a 100 miligramos/kilogramo.

La invención de preferencia se refiere a un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal o de solvato, en donde:

T_1 es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, e no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por R_1 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono)-amino, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

T_2 es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, e no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres
5 posiciones por R_1 , R_2 , R_3 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$ o $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 ;

R_1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8
10 átomos de carbono, o alquino de 2 a 8 átomos de carbono no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino o alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino;

15 R_2 es arilo de 6 a 12 átomos de carbono o cicloalqueno de 4 a 10 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por halógeno, hidroxilo, R_1 , R_3 , R_4R_5N -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R_3 -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-O-R_1$, $-C(=O)-R_3$;

20 R_3 es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros enlazado por medio de un átomo de carbono o, si comprende un átomo de nitrógeno del anillo no enlazado a un doble enlace, por medio de un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de carbono del anillo, no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres
25 posiciones por halógeno, hidroxilo o $-R_1$;

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, $-R_1$, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, $-C(=O)-R_1$ o R_3 ;

T_3 es H, R_1 , OH o NH_2 , en especial H; y

X es cualquiera de N o CH;

con la condición de que si X es CH, entonces T_2 es un grupo heterocíclico de 4 ó 6 a 10 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, e no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R_1 , R_2 , R_3 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$ o $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 .

Más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en donde:

T_1 es piridinilo enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo que está no substituido o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

T_2 es piridinilo enlazado por medio de un átomo de carbono que está no substituido o sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciclohexenilo, fenilo que está por sí mismo no substituido o substituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a

- 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, morfolino, tiomorfolina, S-
- 5 mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino, halógeno, piperazinilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbonopiperazinilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, piperazinilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbonopiperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazin-carbonilo (piperazin-C(=O)-) y N-piperazin-
- 10 carbonilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alcanóilo de 1 a 8 átomos de carbonamino, hidroxialcanóilo de 1 a 8 átomos de carbonamino, aminocanóilo de 1 a 8 átomos de carbonamino, mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbonamino)-aminocanóilo de 1 a 8 átomos de carbonamino,
- 15 alcanóilo de 1 a 8 átomos de carbonaminoalcanóilo de 1 a 8 átomos de carbonamino, carbamóilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbonocarbamóilo, N-(hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbonocarbamóilo, N-(mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbonaminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbonocarbamóilo, N-(N'-
- 20 piperazinilo de 1 a 8 átomos de carbonocarbamóilo, piperidinilo, hidroxipiperidinilo, piperazinilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbonopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-mono- o S,S-dio-oxo-tiomorfolinilo, o por piridinilo,
- o es indolilo, isoindolilo o de preferencia quinolinilo o
- 25 isoquinolinilo,

T₃ es hidrógeno, y

X es CH o N,

una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo, y/o un solvato del mismo.

5 En especial, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal o de solvato, en donde:

T₁ es piridin-2-ilo o 6-metil-piridin-2-ilo,

T₂ es:

- 10 piridin-3-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo,
5-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilo,
5-(2-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-hidroxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
15 5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-hidroxi-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-hidroxi-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-amino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-amino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
20 5-[4-(N-metil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(N-metil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(N,N-dimetil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(N,N-dimetil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-(4-morfolino-fenil)-piridin-3-ilo,
25 5-(3-morfolino-fenil)-piridin-3-ilo,

- 5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5
5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-ilo,
10
5-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
15
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-metoxi-piridin-3-ilo,
5-etoxi-piridin-3-ilo,
5-isopropoxi-piridin-3-ilo,
20
5-bromo-piridin-3-ilo,
5-(propionil-amino)-piridin-3-ilo,
5-[(3-idroxi-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(4-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
25
5-[(4-dimetil-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,

- 5-[(3-dimetil-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(4-acetil-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-acetil-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-(N-etil-carbamoil)-piridin-3-ilo,
5-[N-(3-hidroxi-propil)-carbamoil]-piridin-3-ilo,
5-{N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-{N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-{N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo,
5-morfolino-piridin-3-ilo,
5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-piridin-3-ilo,
5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo,
[3,4']-bipiridin-5-ilo, [3,3']-bipiridin-5-ilo, o
quinolin-3-ilo,
isoquinolin-4-ilo,

T₃ es hidrógeno, y

X es CH o N,

- una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo, y/o un solvato del mismo.

Otras modalidades preferidas de la invención se dan en las reivindicaciones, las cuales se incorporan a la presente descripción como referencia.

- Los compuestos especialmente preferidos de la presente

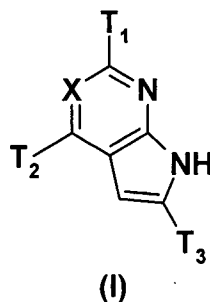
invención incluyen los compuestos de la fórmula I como se mencionan en los Ejemplos, así como los solvatos y/o sales de los mismos.

5 Cuando se mencionan los compuestos preferidos de la fórmula I, sus sales y/o sus solvatos, también se incluyen su uso, los compuestos para uso, o un método para tratamiento que comprende el uso de los compuestos, u otros usos y métodos mencionados en la presente que empleen uno o más de los compuestos preferidos de la fórmula I, sus sales y/o sus solvatos.

10 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no limitan el alcance de la invención.

EJEMPLOS

15 Los compuestos especialmente preferidos de la presente invención incluyen los compuestos de la fórmula (I):



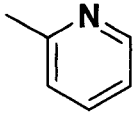
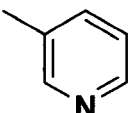
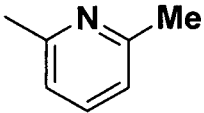
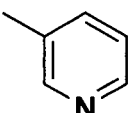
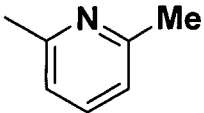
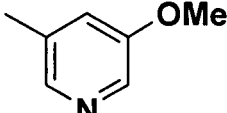
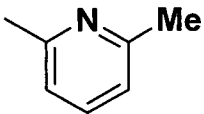
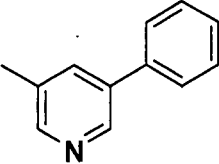
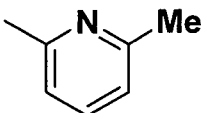
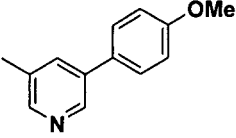
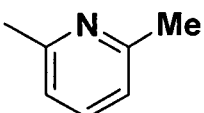
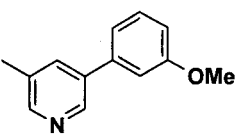
20

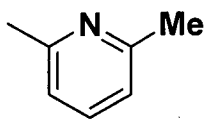
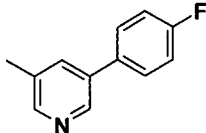
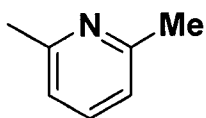
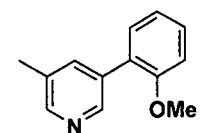
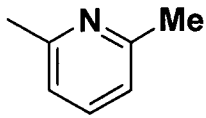
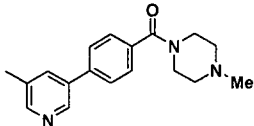
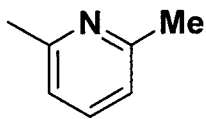
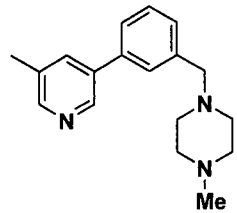
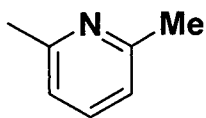
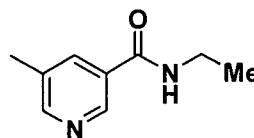
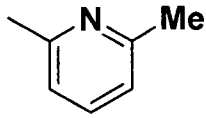
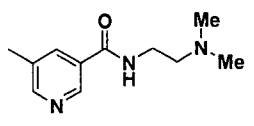
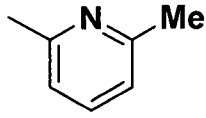
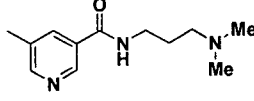
en donde T_1 , T_2 , T_3 y X son como se muestran en el Cuadro I más adelante. El método de preparación se describe posteriormente en la presente.

25

248

CUADRO 1

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
1			H	N	274	1.179	A
2			H	N	288	0.380	A
3			H	N	318	0.130	A
4			H	N	364	0.034	A
5			H	N	394	0.115	A
6			H	N	394	0.032	A

	Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
5	7			H	N	382	0.045	A
	8			H	N	394	0.478	A
10	9			H	N	490	0.013	C
15	10			H	N	476	0.050	A
	11			H	N	359	0.367	D
20	12			H	N	402	0.345	D
	13			H	N	416	0.177	D

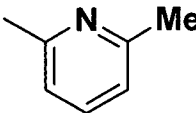
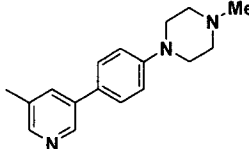
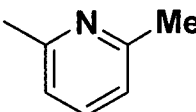
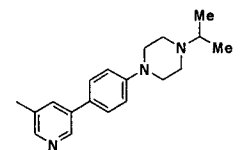
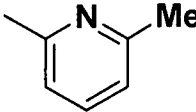
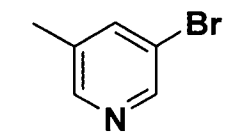
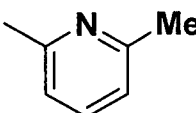
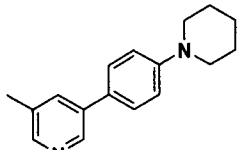
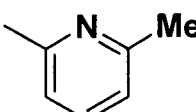
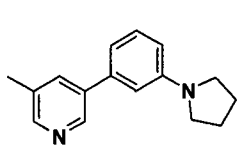
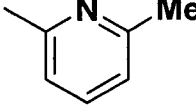
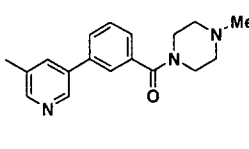
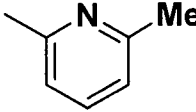
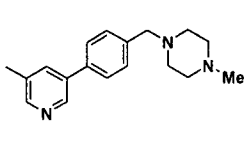
5

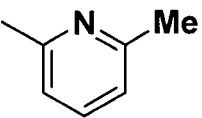
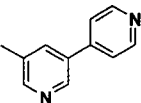
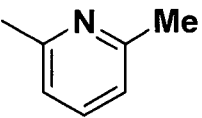
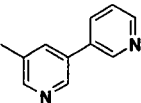
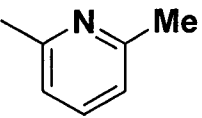
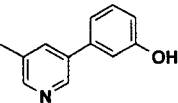
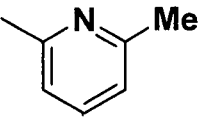
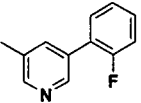
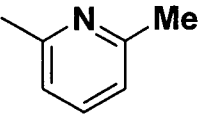
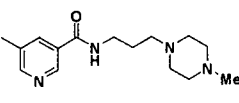
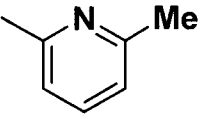
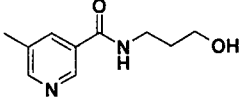
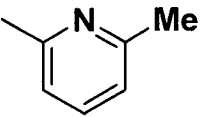
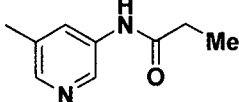
10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μ M)	Ruta
14			H	N	462		C
15			H	N	490	0.160	C
16			H	N	366/ 368	1.81	B
17			H	N	447	0.929	C
18			H	N	433	0.172	C
19			H	N	490		C
20			H	N	476	0.045	C

	Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
5	21			H	N	365	0.084	C
	22			H	N	365	0.044	C
10	23			H	N	380	0.014	C
	24			H	N	382	0.034	C
15	25			H	N	471	0.223	D
	26			H	N	389	0.465	D
20	27			H	N	359	0.723	A

5

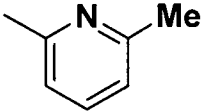
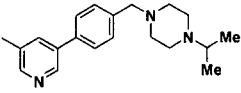
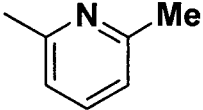
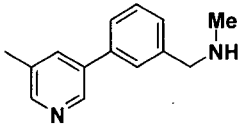
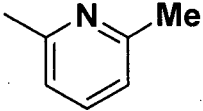
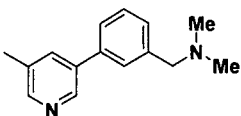
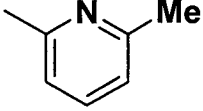
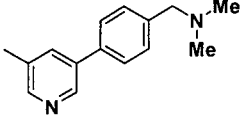
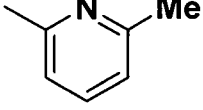
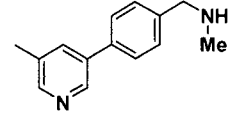
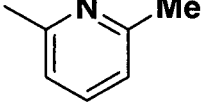
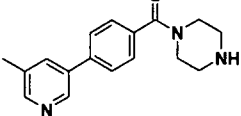
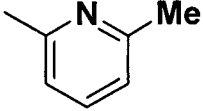
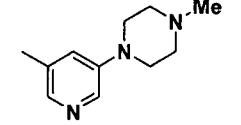
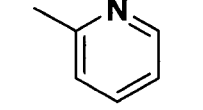
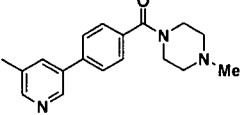
10

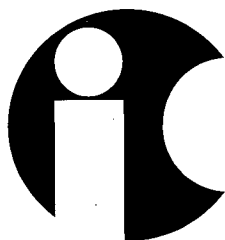
15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
28			H	N	338	0.184	A
29			H	N	338	0.011	A
30			H	N	416	0.064	A
31			H	N	402	0.085	A
32			H	N	378	0.762	C
33			H	N	398	0.090	C
34			H	N	504	0.051	C

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
35			H	N	504	0.044	C
36			H	N	407	0.008	C
37			H	N	421	0.033	C
38			H	N	421	0.012	C
39			H	N	407	0.006	E
40			H	N	476	0.003	C
41			H	N	386	0.130	F
42			H	N	476	0.017	C



Organización y
Gestión

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. 10-84491
54. TÍTULO 2/2
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____
71. SOLICITANTE _____
- DOMICILIO _____
74. APODERADO _____
22. BOGOTÁ, D.C., _____

10-84491

Tomo: $2/2$

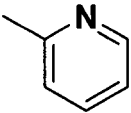
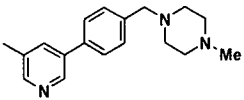
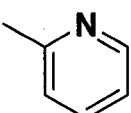
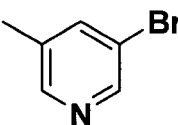
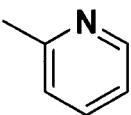
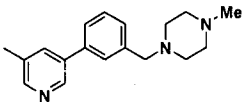
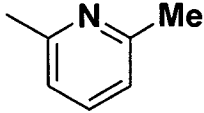
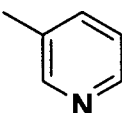
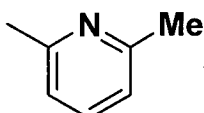
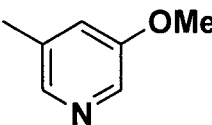
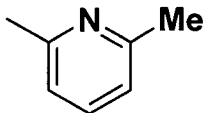
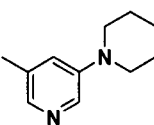
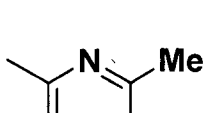
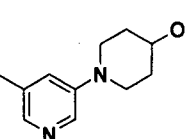
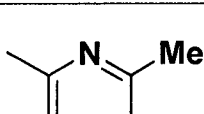
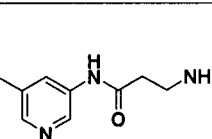
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
43			H	N	462	0.006	C
44			H	N	352/ 354	0.424	B
45			H	N	462	0.019	C
46			H	CH	287	0.264	A
47			H	CH	317	0.028	A
48			H	N	371	1.34	F
49			H	N	387	1.08	F
50			H	N	374	0.149	G

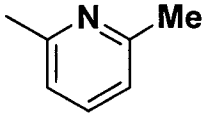
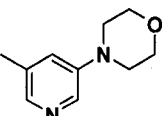
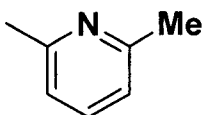
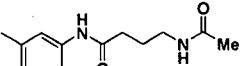
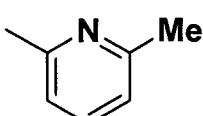
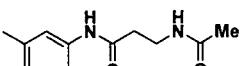
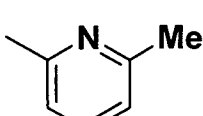
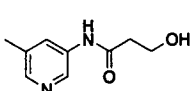
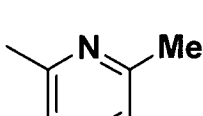
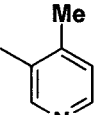
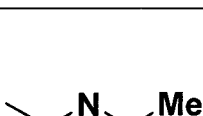
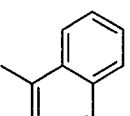
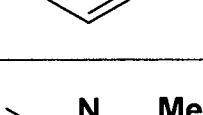
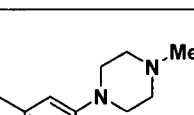
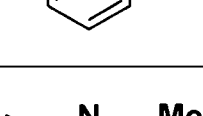
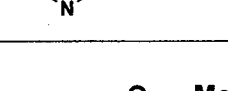
5

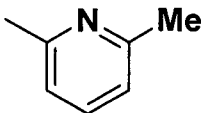
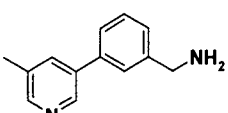
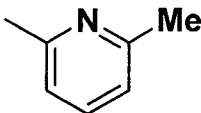
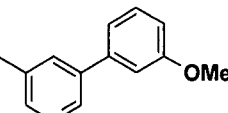
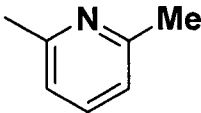
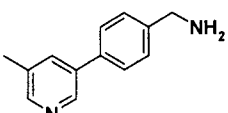
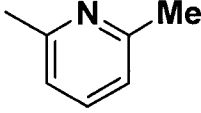
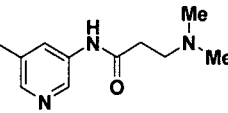
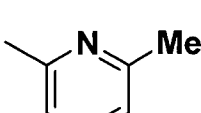
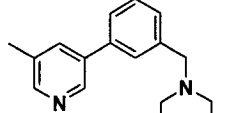
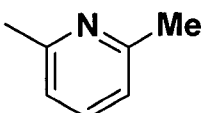
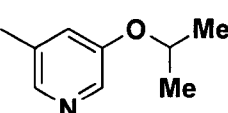
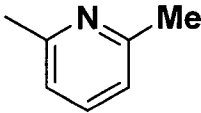
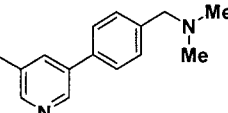
10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
51			H	N	373	0.660	F
52			H	N	430	0.435	A
53			H	N	416	0.570	A
54			H	N	375	0.119	A
55			H	N	302	0.813	A
56			H	CH	337	<0.07	A
57			H	CH	385	0.271	A
58			H	CH	331	0.056	A

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
59			H	N	393	0.030	C
60			H	CH	393	0.096	A
61			H	N	393	0.029	C
62			H	CH	401	0.040	A
63			H	CH	475	0.012	A
64			H	CH	345	0.250	A
65			H	CH	420	0.005	A

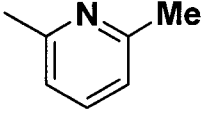
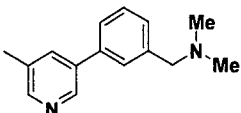
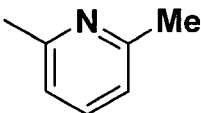
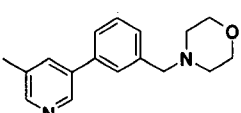
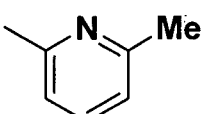
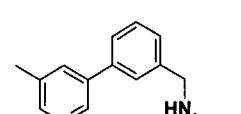
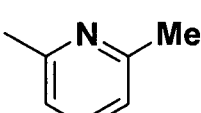
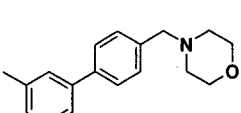
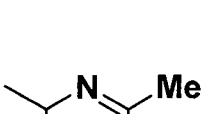
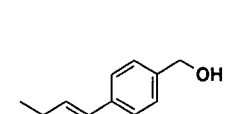
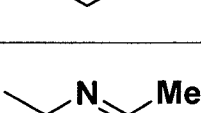
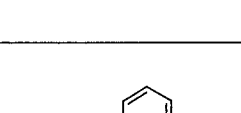
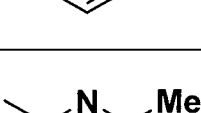
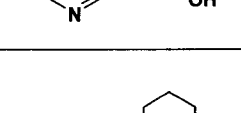
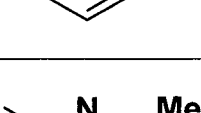
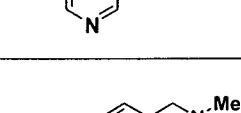
5

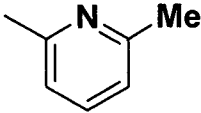
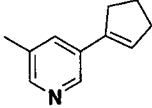
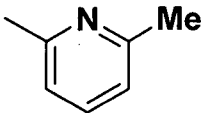
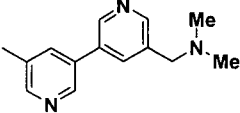
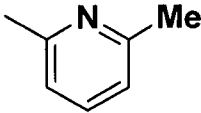
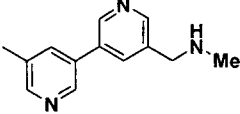
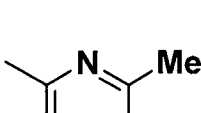
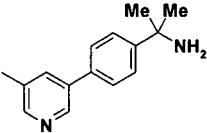
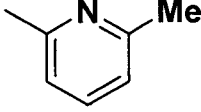
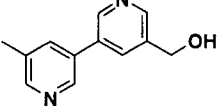
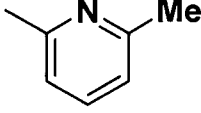
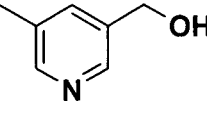
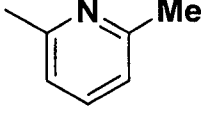
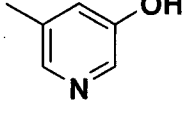
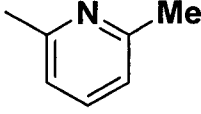
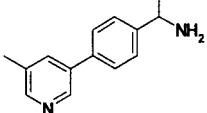
10

15

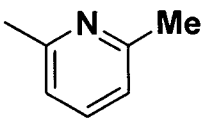
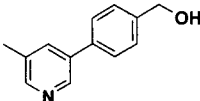
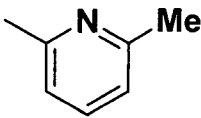
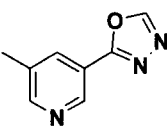
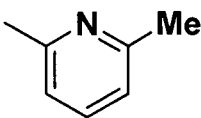
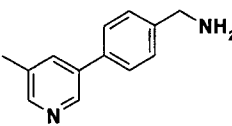
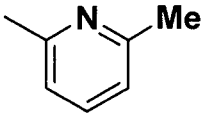
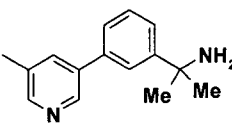
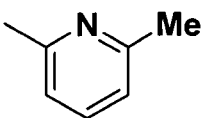
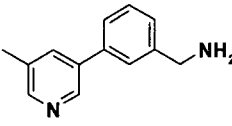
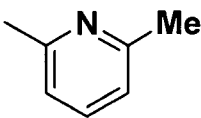
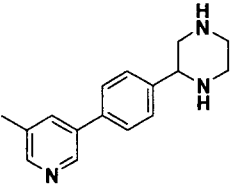
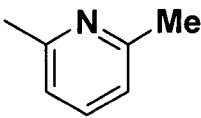
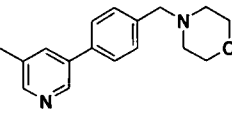
20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
66			H	CH	420	<0.06 9	A
67			H	N	463	0.024	C
68			H	CH	406	<0.03 2	E
69			H	N	463	<0.06 4	C
70			H	N	394	0.013	C
71			H	N	394		C
72			H	N	368	0.198	C
73			H	CH	406	0.017	A

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
74			H	N	354	0.163	C
75			H	N	422	0.31	C
76			H	N	408	0.117	C
77			H	N	421	0.009	G
78			H	N	395	0.049	C
79			H	N	318	1.225	A
80			H	N	304	0.239	A
81			H	N	407	0.017	G

251

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
82			H	CH	393	0.012	A
83			H	N	356	0.557	A
84			H	CH	392	0.036	G
85			H	N	421	0.099	G
86			H	CH	392	0.008	G
87			H	N	448	0.01	C
88			H	CH	462	0.02	A

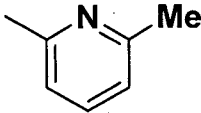
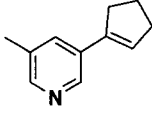
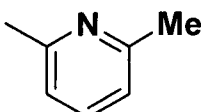
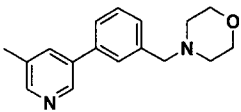
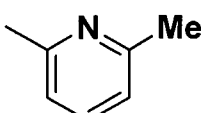
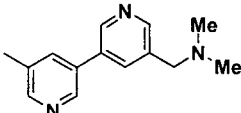
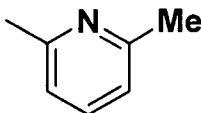
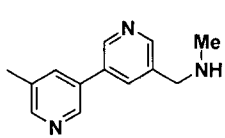
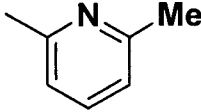
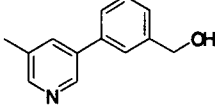
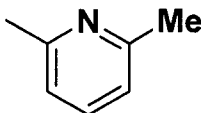
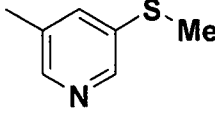
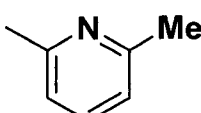
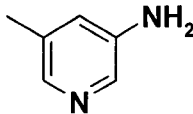
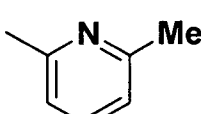
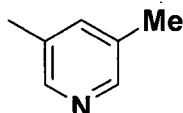
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
89			H	CH	353	0.079	A
90			H	CH	462	0.066	A
91			H	CH	421	0.109	A
92			H	CH	407	0.103	A
93			H	CH	393	0.024	A
94			H	N	334	0.191	A
95			H	N	303	0.259	G
96			H	N	302	0.751	A

253

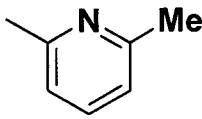
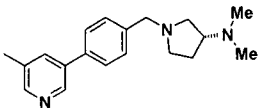
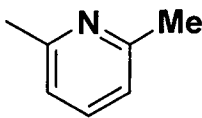
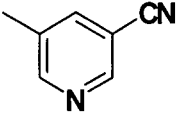
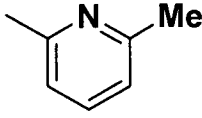
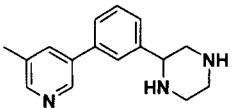
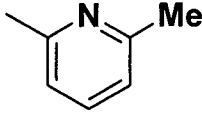
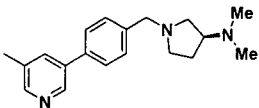
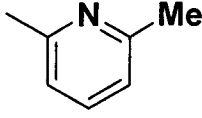
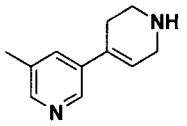
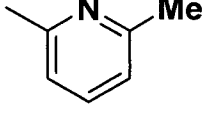
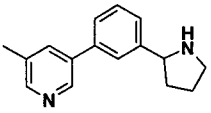
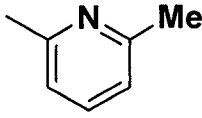
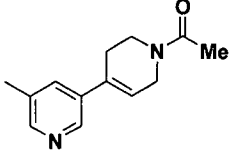
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
97			H	N	490	0.008	C
98			H	N	313	0.799	A
99			H	N	448	0.014	C
100			H	N	490	0.008	C
101			H	N	369	0.437	G
102			H	N	433	0.031	G
103			H	N	411	0.133	A

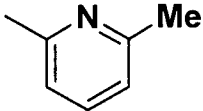
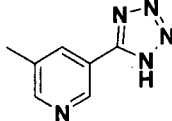
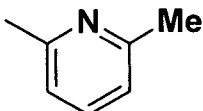
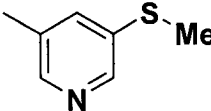
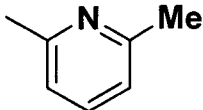
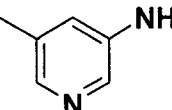
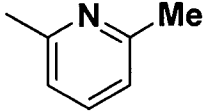
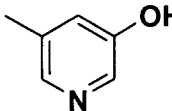
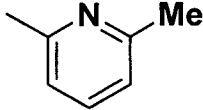
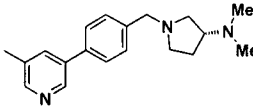
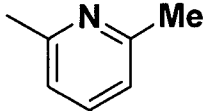
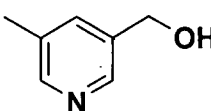
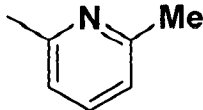
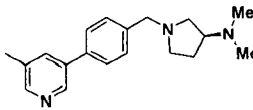
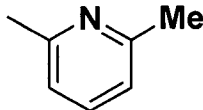
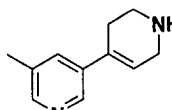
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
104			H	N	356	1.026	H
105			H	CH	333	0.115	A
106			H	CH	302	0.066	G
107			H	CH	303	0.043	A
108			H	CH	489	0.004 6	A
109			H	CH	317	0.812	A
110			H	CH	489	0.02	A
111			H	CH	368	0.042	G

258

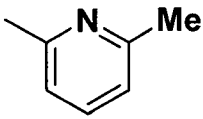
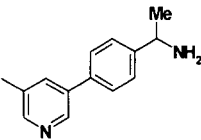
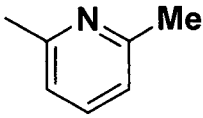
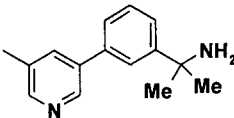
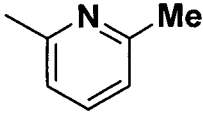
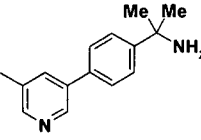
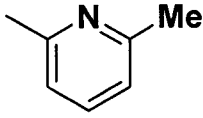
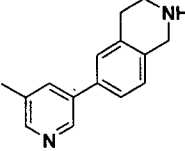
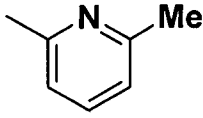
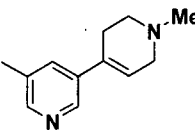
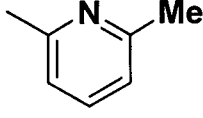
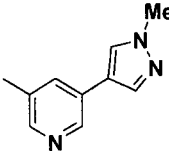
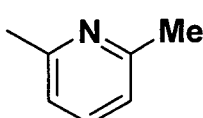
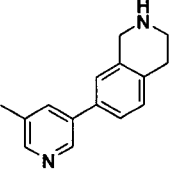
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
112			H	CH	406	0.007	G
113			H	CH	420	0.027	G
114			H	CH	420	0.004 6	G
115			H	N	419	1.146	G
116			H	N	383	0.532	A
117			H	N	368	0.015	C
118			H	N	419	0.003 9	G

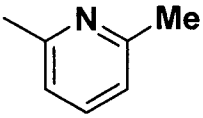
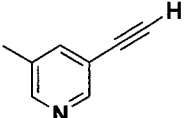
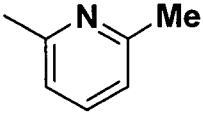
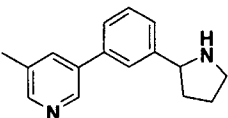
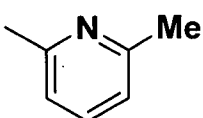
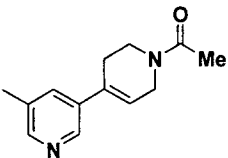
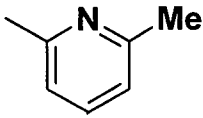
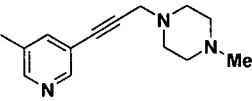
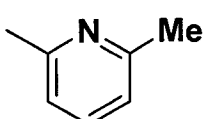
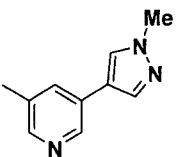
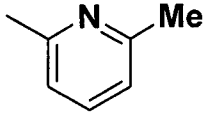
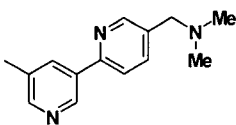
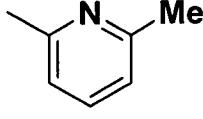
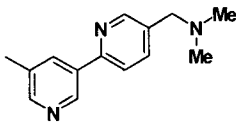
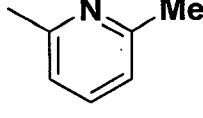
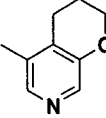
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
119			H	N	312	0.292	I
120			H	CH	432	0.003 6	G
121			H	CH	410	0.065	A
122			H	N	424	0.045	J
123			H	CH	367	0.004 4	A
124			H	N	422	0.011	A
125			H	CH	421	0.008	A
126			H	N	344	0.229	A

257

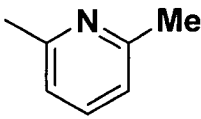
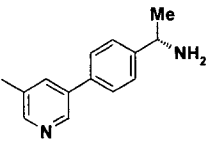
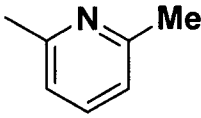
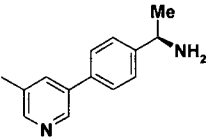
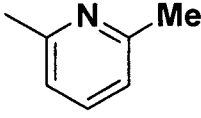
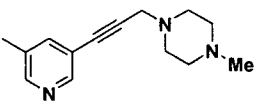
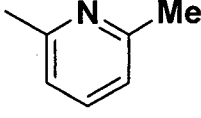
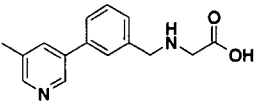
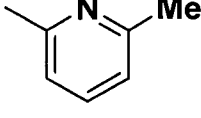
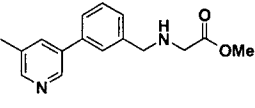
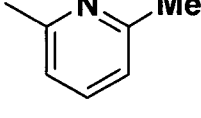
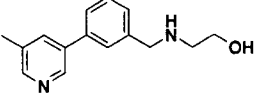
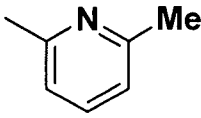
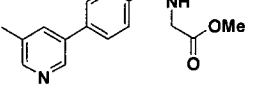
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
127			H	CH	406	0.017	G
128			H	CH	406	0.013	G
129			H	CH	423	0.016	A
130			H	CH	450	0.011	G
131			H	CH	464	0.01	G
132			H	CH	436	0.005 3	K
133			H	CH	464	0.007	E

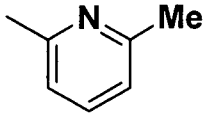
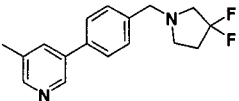
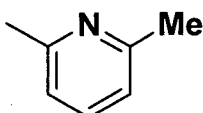
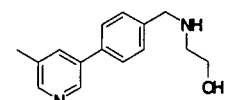
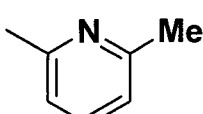
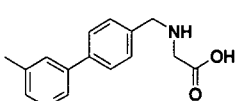
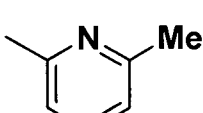
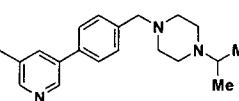
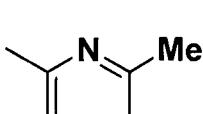
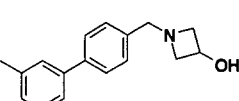
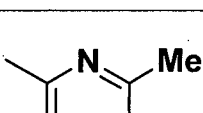
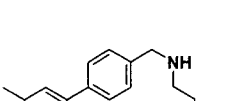
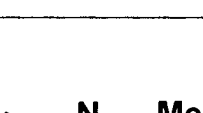
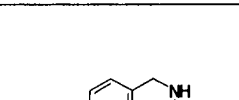
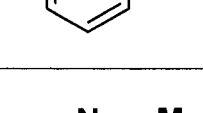
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
134			H	CH	482	0.039	E
135			H	CH	436	0.003 3	K
136			H	CH	450	0.01	L
137			H	CH	503	0.009	A
138			H	CH	448	0.011	E
139			H	CH	450	0.009	K
140			H	CH	464	0.006 2	L
141			H	CH	478	0.017	A

259

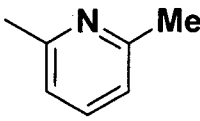
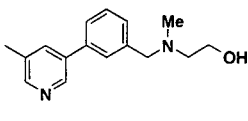
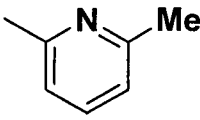
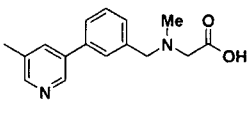
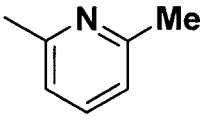
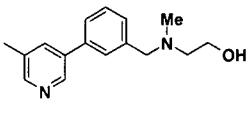
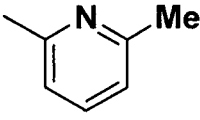
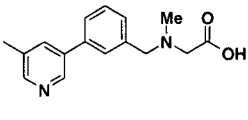
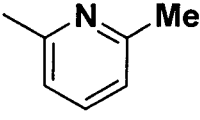
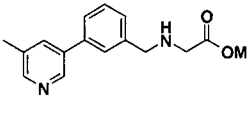
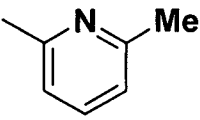
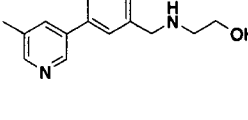
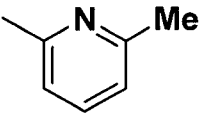
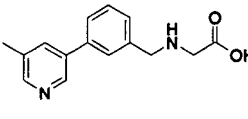
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
142			H	CH	450	0.01	K
143			H	CH	464	0.03	L
144			H	N	451	0.019	K
145			H	N	465	0.026	L
146			H	N	465	0.027	G
147			H	N	437	0.01	K
148			H	N	451	0.017	G

260

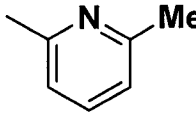
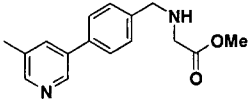
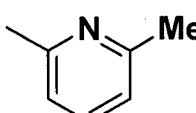
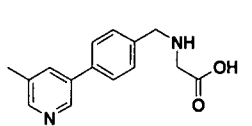
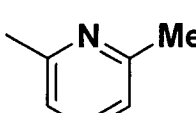
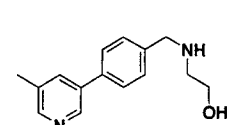
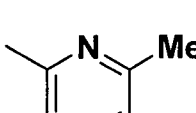
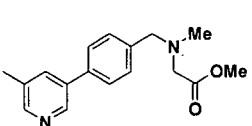
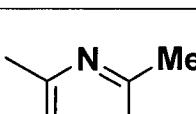
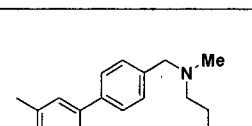
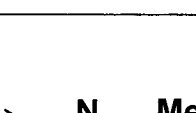
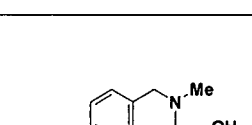
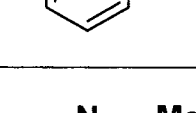
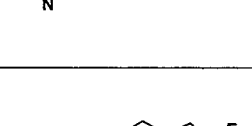
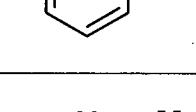
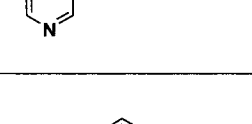
5

10

15

20

25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
149			H	N	465	0.008	G
150			H	N	451	0.017	G
151			H	N	437	0.005 8	K
152			H	CH	478	0.01	A
153			H	CH	450	0.011	K
154			H	CH	464	0.006 4	L
155			H	CH	430	0.048	A
156			H	CH	421	0.011	L

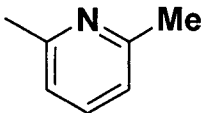
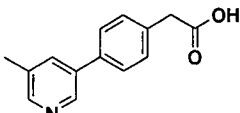
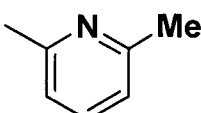
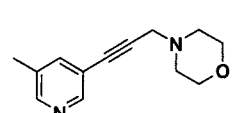
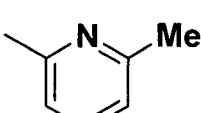
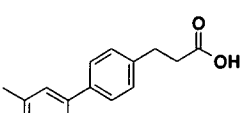
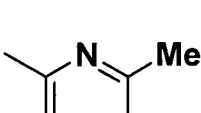
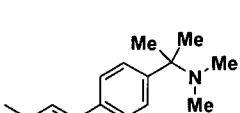
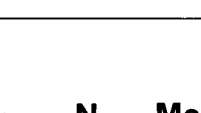
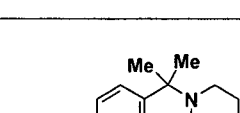
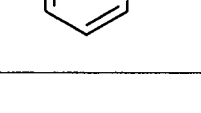
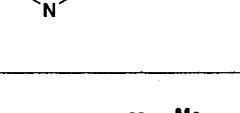
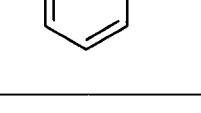
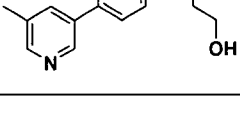
5

10

15

20

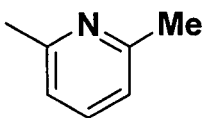
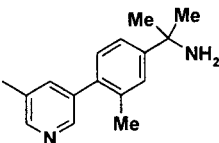
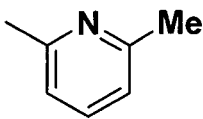
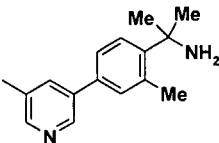
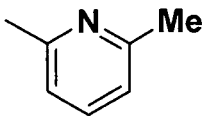
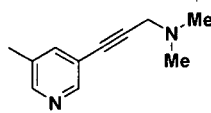
25

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
157			H	CH	421	0.008	L
158			H	CH	410	0.027	A
159			H	CH	435	0.006 5	L
160			H	CH	448	0.005 9	A
161			H	CH	490	0.019	A
162			H	CH	464	0.007	A
163			H	CH	478	0.006 6	A

262

5

10

Ej.	T1	T2	T3	X	MH+	IC ₅₀ (μM)	Ruta
164			H	CH	434	0.006 3	G
165			H	CH	434		G
166			H	CH	368		A

Condiciones Generales:

15

Los espectros de masas se ejecutan en un sistema de HPLC/Espectrómetro de masas de acceso abierto Agilent 1100, utilizando ionización química a presión atmosférica. [M+H]⁺ se refiere a los pesos moleculares mono-isotópicos.

20

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H-RMN) se obtienen en un Varian AS400 a 400 MHz. Los cambios químicos se reportan en unidades delta (δ), partes por millón (ppm) bajando a partir de trimetilsilano.

25

A menos que se informe de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales, y se utilizan sin mayor purificación.

Ruta A**Ejemplo 1****4-piridin-3-il-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina**

La 4-cloro-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina
5 (Intermediario 1) (1 equivalente, 1.17 milimoles, 285 miligramos) y
el ácido piridin-3-borónico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe,
Alemania) (2 equivalentes, 2.35 milimoles, 294 miligramos) se
disuelven en MeCN (8 mililitros). Entonces se agregan una solución
acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 4 equivalentes, 4.7 milimoles, 2.3 mililitros),
10 y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 equivalentes, 0.117 milimoles, 84 miligramos), y
la mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a
150°C durante 20 minutos. De una manera alternativa, se pueden
utilizar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y DME/EtOH (1:1) en lugar de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y
MeCN. Los solventes se remueven al vacío, entonces se agrega una
15 solución acuosa de NaOH (1 M), y la solución se extrae con
diclorometano. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y se
concentra. El producto crudo se recrystaliza a partir de EtOAc,
proporcionando el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$; ^1H -RMN (400
MHz, DMSO): δ 12.52 (s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H), 8.76 (m, 2 H), 8.66
20 (td, 1 H), 8.57 (td, 1 H), 7.97 (dt, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.65 (ddd, 1 H),
7.48 (ddd, 1 H), 7.01 (d, 1 H).

Ejemplo 2

La 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-
25 pirimidina, se prepara mediante un método análogo al de la 4-piridin-

3-il-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 1), mediante el reemplazo de la 4-cloro-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 1**) con la 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 2**).

5 Estos ejemplos, es decir,

4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 3),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-fenil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 4),

10 4-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 5),

4-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 6),

15 4-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 7),

4-[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 8),

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 10),

20 N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (Ejemplo 27),

3-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-quinolina (Ejemplo 28),

25 4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-isoquinolina (Ejemplo 29),

4-dimetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-butiramida (Ejemplo 30),

3-dimetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (Ejemplo 31),

5 4-acetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-butiramida (Ejemplo 52),

3-acetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (Ejemplo 53),

10 3-hidroxi-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (Ejemplo 54),

4-(4-metil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina (Ejemplo 55),

{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-metanol (Ejemplo 79),

15 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-ol (Ejemplo 80),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-piridin-3-il)-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 83),

20 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-metil-sulfanil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 94),

4-(5-metil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina (Ejemplo 96),

5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
nicotinonitrilo (Ejemplo 98),

25 1-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-

3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il}-etanona (Ejemplo 103)

1'-metil-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo (Ejemplo 116),

Dimetil-{5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-[2,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina (Ejemplo 124),

5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]-piridina (Ejemplo 126),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 2), mediante el reemplazo del ácido piridin-3-borónico con el ácido borónico o el éster borónico correspondiente, es decir,

ácido 3-metoxi-5-piridin-borónico (Frontier Scientific Inc., Logan, EUA),

3-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 38),

3-(4-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 37),

3-(3-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 39),

3-(4-fluoro-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 40),

3-(2-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 41),

1-metil-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-piperazina (Intermediario 42),

- N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-
propionamida (Intermediario 43),
ácido quinolin-3-borónico (Intermediario 35),
ácido isoquinolin-4-borónico (Intermediario 36),
5 4-dimetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-
il)-piridin-3-il]-butiramida (Intermediario 44),
3-dimetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-
il)-piridin-3-il]-propionamida (Intermediario 45),
4-acetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-
10 il)-piridin-3-il]-butiramida (Intermediario 47),
3-acetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-
il)-piridin-3-il]-propionamida (Intermediario 48),
3-hidroxi-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-propionamida (Intermediario 49),
15 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina
(Intermediario 50),
[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-
metanol (Intermediario 105),
5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ol
20 (Intermediario 106),
3-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 109),
3-metil-sulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridina (Intermediario 120),
25 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina

(Intermediario 122),

5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo

(Intermediario 123),

1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3',6'-dihidro-

5 2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il]-etanona (Intermediario 127),

1'-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-

1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo (Intermediario 134),

dimetil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[2,3']-

bipiridinil-5-il-metil]-amina (Intermediario 138), o

10 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-
pirano[2,3-c]-piridina (Intermediario 139), respectivamente.

Ejemplo 46

La 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-1H-pirrolo-[2,3-b]-
15 piridina, se prepara mediante un método análogo a aquél para la 2-
(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina
(Ejemplo 2), mediante el reemplazo de la 4-cloro-2-piridin-2-il-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 1**) con la 4-cloro-6-(6-metil-
piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (**Intermediario 6**).

20 Los siguientes ejemplos, es decir,

4-(5-metoxi-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-
b]-piridina (Ejemplo 47),

4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
isoquinolina (Ejemplo 56),

25 4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-6-(6-metil-piridin-2-il)-

1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 57),

4-(5-etoxi-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridina (Ejemplo 58),

4-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-
5 pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 60),

3-dimetil-amino-N-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (Ejemplo 62),

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-
metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 63),

10 4-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridina (Ejemplo 64),

Dimetil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (Ejemplo 65),

Dimetil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
15 il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (Ejemplo 66),

Metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (Ejemplo 73),

(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-metanol (Ejemplo 82),

20 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-3-
il]-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 88),

4-(5-ciclopent-1-enil-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-
pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 89),

6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-3-
25 il]-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 90),

220

Dimetil-{5'-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina (Ejemplo 91),

Metil-{5'-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina (Ejemplo 92),

5 (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanol (Ejemplo 93)

6-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-metil-sulfanil-piridin-3-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 105),

10 5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-ol (Ejemplo 107),

Dimetil-[(R)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina (Ejemplo 108),

{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-metanol (Ejemplo 109),

15 Dimetil-[(S)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina (Ejemplo 110),

1-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il}-etanona (Ejemplo 121),

20 4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 123),

Dimetil-{5'-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-[2,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina (Ejemplo 125),

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 129),

25 4-{5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-

271

metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 137),

Metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Ejemplo 141),

5 Metil-éster del ácido [metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Ejemplo 152),

4-{5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 155),

10 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 158),

Dimetil-[1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-amina (Ejemplo 160),

15 4-{5-[4-(1-metil-1-morfolin-4-il-etil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 161),

2-[1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amino]-etanol (Ejemplo 162),

2-{Metil-[1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-amino}-etanol (Ejemplo 163),

20 Dimetil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-amina (Ejemplo 166),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo 46), mediante el reemplazo del ácido piridin-3-borónico con el ácido
25 borónico o el éster borónico correspondiente, es decir,

272

ácido 3-metoxi-5-piridin-borónico (Frontier Scientific Inc., Logan, EUA),

ácido isoquinolin-4-borónico (Intermediario 36),

1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-

5 piridin-3-il]-piperazina (Intermediario 51),

3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 52),

3-(3-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 39),

10 3-dimetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-propionamida (Intermediario 45),

1-metil-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-piperazina (Intermediario 42),

15 3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 53),

dimetil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amina (Intermediario 54),

dimetil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amina (Intermediario 55),

20 metil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amina (Intermediario 101),

{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanol (Intermediario 108),

25 4-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-morfolina (Intermediario 114),

3-ciclopent-1-enil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 115),

4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-morfolina (Intermediario 116),

5 dimetil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil]-amina (Intermediario 117),

metil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil]-amina (Intermediario 118),

10 {3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanol (Intermediario 119),

3-metil-sulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 120),

5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ol (Intermediario 106),

15 dimetil-((*R*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina (Intermediario 128),

[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-metanol (Intermediario 105),

20 dimetil-((*S*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina (Intermediario 129),

1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il]-etanona (Intermediario 127),

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 137),

25 dimetil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[2,3']-

bipiridinil-5-il-metil]-amina (Intermediario 138),

1-metil-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-prop-2-inil}-piperazina (Intermediario 144),

1-isopropil-4-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
5 piridin-3-il]-bencil}-piperazina (Intermediario 147),

metil-éster del ácido (metil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético (Intermediario
148),

metil-éster del ácido (metil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
10 dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético (Intermediario
150),

3-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 151),

4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-
15 il]-prop-2-inil}-morfolina (Intermediario 154),

dimetil-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-
2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-amina (Intermediario 156),

4-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-fenil}-etil)-morfolina (Intermediario 158),

20 2-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-fenil}-etil-amino)-etanol (Intermediario 159),

2-[metil-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-amino]-etanol (Intermediario
160), o

25 dimetil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-

275

piridin-3-il]-prop-2-inil}-amina (Intermediario 165), respectivamente.

Ruta B

Ejemplo 16

5 **4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina**

A una solución de la 4-yodo-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 3**) (1 equivalente, 1.50 milimoles, 530 miligramos) y ácido 3-bromo-piridin-5-borónico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania) (1.1 equivalentes, 1.65 milimoles, 339 miligramos) en DME/EtOH (1:1, 6 mililitros) se le agregan una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 3 equivalentes, 4.50 milimoles, 2.2 mililitros), y Pd(PPh₃)₄ (0.05 equivalentes, 0.075 milimoles, 89 miligramos). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el precipitado resultante se lava con EtOH. El residuo se suspende en diclorometano, se filtra, y se seca, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 366/368; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.58 (s, 1 H), 9.40 (m, 1 H), 8.89 (m, 1 H), 8.79 (m, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 7.87-7.77 (m, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 2.56 (m, 3 H).

10
15
20

Ejemplo 44

La 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina se prepara mediante un método análogo a aquél para la 4-

25

226

(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina (Ejemplo 16), mediante el reemplazo de la 4-yodo-2-(6-
metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 3**) con
la 4-yodo-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario**
5 4).

Ruta C

Ejemplo 9

(4-metil-piperazin-1-il)-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
10 [2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona

A una solución de la 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-
2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 16) (1 equivalente, 0.273
milimoles, 100 miligramos) y pinacol-éster del ácido 4-(4-metil-
piperazin-1-carbonil)-fenil-borónico (ABCR GmbH & Co. KG,
15 Karlsruhe, Alemania) (1.1 equivalentes, 0.300 milimoles, 101
miligramos) en DME/EtOH (1:1, 2 mililitros), se le agregan una
solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 3 equivalentes, 0.82 milimoles,
0.41 mililitros), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 equivalentes, 0.014 milimoles, 16
miligramos). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de
20 microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla se diluye con
agua, se basifica con NaOH acuoso (1 M), se extrae con
diclorometano, y la capa orgánica se seca con MgSO_4 y se filtra.
Después de la evaporación del solvente, el producto crudo se
purifica mediante HPLC en fase inversa, dando el compuesto del
25 título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13.09 (s, 1 H),

277

9.50 (d, 1 H), 8.98 (d, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.58 (d, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.55-2.35 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H).

5

Los siguientes ejemplos, es decir,

4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 14),

4-{5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 15),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 17),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 18),

(4-metil-piperazin-1-il)-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (Ejemplo 19),

4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 20),

5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-[3,4']-bipiridinilo (Ejemplo 21),

5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-[3,3']-bipiridinilo (Ejemplo 22),

3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenol (Ejemplo 23),

4-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-

278

pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 24),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-o-tolil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 32),

4-[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 33),

4-{5-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 34),

4-{5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 35),

10 Metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (Ejemplo 36),

Dimetil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (Ejemplo 37),

15 Dimetil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (Ejemplo 38),

(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il-metanona (Ejemplo 40),

3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amina (Ejemplo 59),

20 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amina (Ejemplo 61),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 67),

25 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 69),

229

4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-metanol (Ejemplo 70),

(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-metanol (Ejemplo 71),

5 4-(5-ciclohex-1-enil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 72),

4-(5-ciclopent-1-enil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 74),

10 Dimetil-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-
il]-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina (Ejemplo 75),

Metil-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina (Ejemplo 76),

{5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
[3,3']-bipiridinil-5-il}-metanol (Ejemplo 78),

15 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-piperazin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 87),

Dimetil-[(R)-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina (Ejemplo 97),

20 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-piperazin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 99),

Dimetil-[(S)-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina (Ejemplo 100),

4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (Ejemplo 117),

25 se preparan mediante un método análogo a aquél para la (4-

280

metil-piperazin-1-il)-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (**Ejemplo 9**), mediante el
reemplazo del pinacol-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-
carbonil)-fenil-borónico con el ácido borónico o el éster borónico
5 correspondiente, es decir,

pinacol-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-borónico
(ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

1-isopropil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
fenil]-piperazina (Boron Molecular, Research Triangle Park, EUA),

10 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidina
(Maybridge Chemical Co. Ltd., Cornwall, Reino Unido),

1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidina
(Maybridge Chemical Co. Ltd., Cornwall, Reino Unido),

pinacol-éster del ácido 3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil-
15 borónico (Boron Molecular, Research Triangle Park, EUA),

ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico
(Intermediario 7),

pinacol-éster del ácido 4-piridin-borónico (ABCR GmbH & Co.
KG, Karlsruhe, Alemania),

20 ácido 3-piridin-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

ácido 3-hidroxi-fenil-borónico (ABCR GmbH & Co. KG,
Karlsruhe, Alemania),

ácido 2-fluoro-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

ácido o-tolil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

25 ácido 2-cloro-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

281

ácido (4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico
(Intermediario 8),

ácido 4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-bencen-borónico
(Intermediario 13),

5 ácido metil-amino-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 9),
 ácido dimetil-amino-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 10),
 ácido dimetil-amino-metil-fenil-4-borónico (Intermediario 14),
 pinacol-éster del ácido 4-(piperazin-1-carbonil)-fenil-borónico
(ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

10 clorhidrato del ácido (3-amino-metil-fenil)-borónico (ABCR
GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

 clorhidrato del ácido (4-amino-metil-fenil)-borónico (ABCR
GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

 ácido morfolin-4-il-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 11),
15 ácido morfolin-4-il-metil-fenil-4-borónico (Intermediario 15),
 ácido 4-(hidroxi-metil)-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis,
EUA),

 [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol
(Intermediario 57),

20 ácido ciclohexen-1-il-borónico (ABCR GmbH & Co. KG,
Karlsruhe, Alemania),

 ácido ciclopenten-1-il-borónico (ABCR GmbH & Co. KG,
Karlsruhe, Alemania),

 dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-
25 il-metil]-amina (Intermediario 102),

282

metil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il-
metil]-amina (Intermediario 103),

[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-
metanol (Intermediario 105),

5 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-
piperazina (Intermediario 113),

ácido 4-((*R*)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il-metil)-bencen-
borónico (Intermediario 62),

2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-
10 piperazina (Intermediario 124), o

ácido 4-((*S*)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il-metil)-bencen-
borónico (Intermediario 63),

1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-
pirazol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), respectivamente.

15

Ejemplo 42

La (4-metil-piperazin-1-il)-{4-[5-(2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-
d]-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanona,

se prepara mediante un método análogo a aquél para la (4-
20 metil-piperazin-1-il)-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (**Ejemplo 9**), mediante el
reemplazo de la 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 16**), con la 4-(5-bromo-piridin-3-
il)-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 44**).

25 Los siguientes Ejemplos, es decir,

283

4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 43**),

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 45**),

5 se preparan mediante un método análogo a aquél para la (4-metil-piperazin-1-il)-{4-[5-(2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanona (**Ejemplo 42**), mediante el reemplazo del pinacol-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil-borónico con el ácido borónico o el éster borónico correspondiente,
10 es decir,

 ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-4-borónico
(Intermediario 12), o

 ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico
(Intermediario 7), respectivamente.

15

Ruta D

Ejemplo 11

N-etil-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida.

20 A una solución del ácido 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotínico (**Intermediario 5**) (1 equivalente, 0.143 milimoles, 50 miligramos) en MeCN (3 mililitros), se le agregan etilamina (1 equivalente, 0.143 milimoles, 6.6 miligramos), clorhidrato de EDC (1.5 equivalentes, 0.215 milimoles, 42
25 miligramos), HOBt (1.2 equivalentes, 0.172 milimoles, 23

284

miligramos), y trietilamina (5 equivalentes, 0.720 milimoles, 0.1 mililitros). La mezcla se calienta utilizando radiación de microondas a 140°C durante 20 minutos. El precipitado resultante se filtra y se lava con MeCN. El secado del sólido al vacío proporciona el compuesto del título; $[M+H]^+ = 359$; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9.55 (d, 1 H), 9.15 (t, 1 H), 9.12 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 3.50 (q, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H).

10 Los siguientes Ejemplos, es decir,

N-(2-dimetil-amino-etil)-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida (**Ejemplo 12**),

N-(3-dimetil-amino-propil)-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida (**Ejemplo 13**),

15 N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida (**Ejemplo 25**),

N-(3-hidroxi-propil)-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida (**Ejemplo 26**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la N-etil-
20 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida (**Ejemplo 11**) mediante el reemplazo de la etilamina con la amina correspondiente, es decir,

2-dimetil-amino-etil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

3-dimetil-amino-1-propil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

25 1-(3-amino-propil)-4-metil-piperazina (ABCR GmbH & Co. KG,

285

Karlsruhe, Alemania), o

1-amino-propanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
respectivamente.

5 Ruta E

Ejemplo 39

Metil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina

A una suspensión del 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
10 [2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-benzaldehído (**Intermediario 58**) (1
equivalente, 0.243 milimoles, 100 miligramos), y clorhidrato de metil-
amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 0.243
milimoles, 16.7 miligramos), en diclorometano (1 mililitro), se le
agrega AcOH (1.1 equivalente, 0.267 milimoles, 15.3 microlitros). La
15 solución se agita durante 5 minutos, y luego se agrega $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$
(1.05 equivalentes, 0.255 milimoles, 57 miligramos). Después de
agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1.5
horas, se remueven los solventes al vacío. El residuo se absorbe en
una solución acuosa de NaHCO_3 , y se extrae con diclorometano. La
20 capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se
filtra. Los solventes se remueven al vacío, y la purificación del
residuo mediante HPLC en fase inversa proporciona el compuesto del
título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407$; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 12.52 (s, 1 H),
9.43 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 7.83 (t, 1 H),
25 7.64 (d, 2 H), 7.49-7.46 (m, 3 H), 7.32 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.86

286

(s, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

Ejemplo 68

La metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina,

5 se prepara mediante un método análogo a aquél para la metil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (**Ejemplo 39**), mediante el reemplazo del 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-benzaldehído (**Intermediario 58**) con el 3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-benzaldehído
10 (**Intermediario 60**).

Ejemplo 133

El metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-Metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
15

se prepara mediante un método análogo a aquél para la metil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina (**Ejemplo 39**), mediante el reemplazo del 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-benzaldehído (**Intermediario 58**) con el 4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-benzaldehído
20 (**Intermediario 185**), y del clorhidrato de metil-amina con el metil-éster del ácido amino-acético (Rare Chemicals GmbH, Kiel, Alemania).

25 Los siguientes Ejemplos, es decir,

287

4-{5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (**Ejemplo 134**),

1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-azetidin-3-ol (**Ejemplo 138**),

5 se preparan mediante un método análogo a aquél para el metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 133**), mediante el reemplazo del metil-éster del ácido amino-acético con la amina correspondiente, es decir, clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina
10 (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania), o azetidin-3-ol (Davos Chemical Corporation, Upper Saddle River, EUA), respectivamente.

Ruta F

Ejemplo 41

15 **4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina**

A una solución de la 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 16**) (1 equivalente, 0.81 milimoles, 300 miligramos) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le
20 agregan 1-metil-piperazina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1.25 equivalentes, 1.01 milimoles, 0.114 mililitros), Pd₂(dba)₃ (0.04 equivalentes, 0.032 milimoles, 29.7 miligramos), y 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (0.08 equivalentes, 0.065 milimoles, 25.5 miligramos). Después de la adición de LHMDs (1 M en
25 tetrahidrofurano, 2.2 equivalentes, 1.8 milimoles, 1.8 mililitros) la

288

mezcla se pone a reflujo durante 5 horas, se enfría, y se apaga mediante la adición de una solución acuosa de HCL (2M, 5 mililitros). La mezcla se ajusta a un pH de 6 utilizando una solución acuosa de NaOH, y se lava con acetato de etilo. La capa acuosa se ajusta a un pH de 12, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra. La purificación mediante HPLC en fase inversa da el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422$; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9.20 (s, 1 H), 9.06-9.03 (m, 2 H), 8.74 (d, 1 H), 8.67 (t, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 3.76 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H).

Los siguientes Ejemplos, es decir,

5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinilo (**Ejemplo 48**),

5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinil-4-ol (**Ejemplo 49**),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 51**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la 4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 41**, mediante el reemplazo de la 1-metil-piperazina con la amina correspondiente, es decir,

piperidina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

piperidin-4-ol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), o

289

morfolina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), respectivamente.

Ruta G

Ejemplo 50

3-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
5 4-il]-piridin-3-il}-propionamida.

Una solución del ter-butil-éster del ácido (2-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il-carbamoil}-etil)-carbámico (**Intermediario 59**) (1 equivalente, 1.54 milimoles, 774 miligramos) en diclorometano (100 mililitros) se enfría a 5°C
10 utilizando un baño de hielo. Luego se agrega ácido trifluoroacético (20 equivalentes, 32.7 milimoles, 2.52 mililitros) dentro de de 5 minutos, se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la adición de una solución acuosa saturada de K₂CO₃, las capas se separan, y la
15 capa acuosa se concentra. El residuo se absorbe en MeCN, se filtra, y el filtrado se concentra. La cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₃) proporciona el compuesto del título; [M+H]⁺ = 374; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 12.59 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 9.17 (s, 1H), 8.96 (m, 2 H), 8.38 (m, 1 H), 7.88-7.76 (m, 2 H), 7.38-7.11 (m,
20 3H), 6.97 (s, 1 H), 3.14 (m, 2 H), 2.82 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

Los siguientes Ejemplos, es decir,

1-metil-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 77**),
25 1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-

piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 81**),

4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amina (**Ejemplo 84**),

1-metil-1-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
5 pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 85**),

3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amina (**Ejemplo 86**),

5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il-amina (**Ejemplo 95**),

10 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo (**Ejemplo 101**),

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-pirrolidin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 102**),

5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-
15 3-il-amina (**Ejemplo 106**),

5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinil (**Ejemplo 111**),

1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 112**),

20 1-metil-1-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-
4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 113**),

1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-
4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 114**),

6-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
25 piridin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (**Ejemplo 115**),

291

7-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (**Ejemplo 118**),

6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-pirrolidin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-
1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (**Ejemplo 120**),

5 (S)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 127**),

(R)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 128**),

10 ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 130**),

metil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 131**),

metil-éster del ácido 3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo**
15 **146**),

ácido (3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 148**),

metil-éster del ácido (4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo**
20 **149**),

ácido (4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 150**),

1-metil-1-(3-metil-4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-
b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 164**),

25 1-metil-1-(2-metil-4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-

292

b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina (**Ejemplo 165**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la 3-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (**Ejemplo 50**), mediante el reemplazo del

5 terbutil-éster del ácido (2-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il-carbamoi}-etil)-carbámico

(**Intermediario 59**) con el terbutil-éster del ácido carbámico correspondiente, es decir,

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico

10 (Intermediario 166),

terbutil-éster del ácido [1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico

(Intermediario 169),

15 terbutil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-carbámico (Intermediario 175),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico

(Intermediario 168),

20 terbutil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-carbámico (Intermediario 176),

terbutil-éster del ácido {5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-carbámico (Intermediario 172),

5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-3',6'-

25 dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico (Intermediario 173),

293

2-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 169),

terbutil-éster del ácido {5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-carbámico (Intermediario 177),

5 terbutil-éster del ácido 5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico
(Intermediario 178),

terbutil-éster del ácido [1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-
pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
10 (Intermediario 179),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-
1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
(Intermediario 180),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-
15 1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
(Intermediario 181),

terbutil-éster del ácido 6-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
carboxílico (Intermediario 170),

20 terbutil-éster del ácido 7-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
carboxílico (Intermediario 171),

terbutil-éster del ácido 2-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-
pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico
25 (Intermediario 182),

terbutil-éster del ácido [(S)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico (Intermediario 183),

[(R)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico (Intermediario 184),

ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 191),

metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 192),

metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 193),

ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 194),

metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 195),

ácido [terbutoxi-carbonil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 196),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(3-metil-4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-

295

carbámico (Intermediario 189), o

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(2-metil-4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico (Intermediario 190), respectivamente.

5

Ruta H

Ejemplo 104

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina.

10 Una mezcla del 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinonitrilo (**Ejemplo 98**) (1 equivalente, 0.8 milimoles, 250 miligramos), azida de sodio (4.5 equivalentes, 3.6 milimoles, 234 miligramos), cloruro de amonio (4.5 equivalentes, 3.6 milimoles, 193 miligramos), y N,N-dimetilformamida (2.5 mililitros),
15 se calienta utilizando radiación de microondas durante 40 minutos a 120°C. El solvente se remueve al vacío, y la mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH/NH₃) dando el compuesto del título; [M+H]⁺ = 356; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9.46 (d, 1 H), 9.36 (d, 1 H), 9.28 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H),
20 7.43 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 2.70 (s, 3 H).

Ruta I

Ejemplo 119

4-(5-etinil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina.

25

296

A una solución de la 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-trimetil-silanil-etinil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 216**) (1 equivalente, 0.181 milimoles, 70 miligramos) en tetrahidrofurano (2 mililitros), se le agrega TBAF (1M en tetrahidrofurano, 2 equivalentes, 0.36 milimoles, 0.36 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, y luego se remueve el solvente al vacío. Se agrega agua, y entonces la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se recrystaliza a partir de EtOAc, dando el compuesto del título; [M+H]⁺ = 312; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 12.90 (s, 1 H), 9.47 (d, 1 H), 8.86 (d, 1 H), 8.70-8.64 (m, 2 H), 7.84 (t, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 3.22 (s, 1 H), 2.74 (s, 3 H).

15

Ruta J

Ejemplo 122

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina.

20 A una suspensión de la 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 16**) (1 equivalente, 0.669 milimoles, 245 miligramos) en DME (3.5 mililitros), se le agregan trietilamina (2 equivalentes, 1.34 milimoles, 135 miligramos), yoduro de cobre (I) (0.5 equivalentes, 0.335 milimoles, 63.7 miligramos), Pd(PPh₃)₄ (0.1 equivalente, 0.067 milimoles, 77

miligramos), y 1-etil-4-prop-2-inil-piperazina (Tyger Scientific, Ewing, EUA) (1 equivalente, 0.669 milimoles, 92 miligramos). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas durante 20 minutos a 120°C. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite, y se concentra bajo presión reducida. Se agrega HCl acuoso 2M, y la mezcla se lava con diclorometano. La capa acuosa se ajusta a un pH de 10 utilizando NaOH acuoso 2M, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, y los solventes se remueven al vacío. La mezcla cruda se purifica utilizando HPLC en fase inversa, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 424; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 12.23 (s, 1 H), 9.40 (d, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.61 (t, 1 H), 7.85 (t, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 7.32 (d, 1H), 6.85 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.70-2.50 (m, 8 H), 2.33 (s, 3 H).

15 Ruta K

Ejemplo 132

2-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol.

A una solución del metil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 131**) (1 equivalente, 0.216 milimoles, 100 miligramos) en tetrahidrofurano (2.5 mililitros) a 0°C, se le agrega LAH (1M en tetrahidrofurano, 0.8 equivalentes, 0.173 milimoles, 0.173 mililitros). La suspensión resultante se deja calentar a temperatura ambiente, y luego se agita durante 1 hora a esta

temperatura. Después de enfriarse a 0°C, se agrega una solución acuosa saturada de Na₂SO₄, y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. La suspensión se filtra y se concentra bajo presión reducida. La adición de una solución acuosa de NaOH 4M es seguida por la extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se recristaliza utilizando EtOAc/MeCN, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 436; ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.98 (d, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.50 (t, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.68 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.89 (s, 2 H), 3.69 (t, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 2.62 (s, 3 H).

Los siguientes Ejemplos, es decir,

2-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol (**Ejemplo 135**),

3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propan-1-ol (**Ejemplo 139**),

2-[metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-)-amino]-etanol (**Ejemplo 142**),

2-[metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-)-amino]-etanol (**Ejemplo 144**),

2-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol (**Ejemplo 147**),

2-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol (**Ejemplo 151**),

2-[metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-etanol (**Ejemplo 153**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para el 2-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol (**Ejemplo 132**), mediante el reemplazo del metil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 131**) con el éster correspondiente, es decir,

metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 133**),

3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propiónico (Intermediario 222),

metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Ejemplo 141**),

metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 174),

metil-éster del ácido (3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 146**),

metil-éster del ácido (4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 149**), o

metil-éster del ácido [metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-

305

pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético
(Ejemplo 152), respectivamente.

Ruta L

5 Ejemplo 136

**Ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amino)-acético**

A una solución del metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-
piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-
10 acético (Ejemplo 133) (1 equivalentes, 0.216 milimoles, 100
miligramos) en MeOH (10 mililitros), se le agrega una solución
acuosa de NaOH (1 M, 25 equivalentes, 5.39 milimoles, 5.39
mililitros). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a
temperatura ambiente. Se agrega agua, y luego la mezcla se ajusta a
15 un pH de 4 utilizando AcOH, y entonces se lava con
diclorometano/isopropanol (3:1). La capa acuosa se concentra al
vacío, y el residuo restante se purifica mediante cromatografía en
columna (DCM/MeOH/NH₃), y la subsiguiente HPLC en fase inversa,
para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 450; ¹H-RMN (400 MHz,
20 CD₃OD): δ 9.01 (m, 1 H), 8.92 (m, 1 H), 8.52 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H),
8.25 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3 H), 7.69-7.62 (m, 3 H), 7.40 (d, 1 H),
6.73 (d, 1H), 4.32 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 2.69 (s, 3H).

Los siguientes Ejemplos, es decir,

25 ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-

Abreviaturas:

AcOH es ácido acético, Boc₂O es dicarbonato de di-ter-butilo, CHCl₃ es cloroformo, DCM es diclorometano, DME es dimetoxietano, DMF es dimetil-formamida, EDC es 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida, EtOAc es acetato de etilo, EtOH es etanol, h es hora(s), HCl es cloruro de hidrógeno, HMDS es hexametil-disilazano, HOBt es hidroxibenzotriazol, HPLC es cromatografía de líquidos de alto rendimiento, K₂CO₃ es carbonato de potasio, KOAc es acetato de potasio, LAH es hidruro de litio y aluminio, LHMDs es hexametildisilazida de litio, mCPBA es ácido meta-cloro-perbenzoico, MeCN es acetonitrilo, metanol es metanol, MgSO₄ es sulfato de magnesio, min es minuto(s), NaBH₄ es borohidruro de sodio, NaBH(OAc)₃ es (triacetoxi)-ciano-borohidruro de sodio, NaCl es cloruro de sodio, Na₂CO₃ es carbonato de sodio, NaHCO₃ es bicarbonato de sodio, NaHSO₃ es sulfito ácido de sodio, NaOH es hidróxido de sodio, NaOtBu es ter-butóxido de sodio, NaOMe es metóxido de sodio, NH₄Cl es cloruro de amonio, NMP es N-metil-2-pirrolidona, PdCl₂(PPh₃)₂ es cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II), Pd(dppf)Cl₂ es [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio(II), Pd(PPh₃)₄ es tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio(0), Pd₂(dba)₃ es tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), POCl₃ es cloruro de fosforilo, r.t. es temperatura ambiente, TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio, TEA es trietilamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano, Xantphos es 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfanil)-xanteno.

4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propiónico (**Ejemplo 140**),

ácido [metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Ejemplo 143**),

ácido metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
5 pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Ejemplo 145**),

ácido [metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Ejemplo 154**),

ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-acético (**Ejemplo 156**),

10 ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-acético (**Ejemplo 157**),

ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-
4-il]-piridin-3-il}-fenil)-propiónico (**Ejemplo 159**),

se preparan de un método análogo a aquél para el ácido (4-{5-
15 [6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-
bencil-amino)-acético (**Ejemplo 136**), mediante el reemplazo del
metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 133**) con el
éster correspondiente, es decir,

20 etil-éster del ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propiónico
(Intermediario 222),

metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-
pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético
25 (**Ejemplo 141**),

303

metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Intermediario 174),

metil-éster del ácido [metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (Ejemplo 152),

metil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-acético (Intermediario 186),

metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-acético (Intermediario 187), o

metil-éster del ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-propiónico (Intermediario 188), respectivamente.

Preparación de los compuestos intermediarios.

15 Intermediario 1

4-cloro-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina

Paso A: Metil-éster del ácido pirimidin-2-carboximídico:

El piridin-2-carbonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 190 milimoles, 20 gramos) se disuelve en MeOH (150 mililitros), y luego se agrega NaOMe (5.4 M en MeOH, 1.1 equivalentes, 209 milimoles, 38.7 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Los solventes se remueven al vacío, luego se agrega agua, y la mezcla acuosa resultante se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, y el solvente se remueve al vacío,

204

proporcionando el compuesto del título; $[M+H]^+ = 138$.

Paso B: Piridin-2-carboxamidina:

A una solución del metil-éster del ácido piridin-2-carboximídico (1 equivalente, 176 milimoles, 24 gramos) en EtOH (150 mililitros),
5 se le agrega una solución de NH_4Cl (1 equivalente, 176 milimoles, 9.5 gramos) en agua (40 mililitros). La mezcla resultante se pone a reflujo durante 5 horas. Los solventes se evapora, y el residuo se recrystaliza a partir de EtOH, proporcionando el compuesto del título; $[M+H]^+ = 122$.

10 Paso C: 2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-ol:

La piridin-2-carboxamidina (1 equivalente, 24.8 milimoles, 5.69 gramos) se disuelve en EtOH (60 mililitros). Después de la adición de NaOMe (al 30 por ciento en MeOH, 1.5 equivalentes, 37 milimoles, 6.9 mililitros), la mezcla se agita durante 3 horas a
15 temperatura ambiente, y luego se filtra. El filtrado se agrega al etil-éster del ácido 2-ciano-4,4-dietoxi-butírico (véase el Journal of Heterocyclic Chemistry (2006), 43 (6), 1523-1531) (1 equivalente, 24.8 milimoles, 3.01 gramos), y la mezcla resultante se calienta a 80°C durante 18 horas. Los solventes se evaporan, luego se agregan
20 agua (150 mililitros), EtOH (50 mililitros), y una solución acuosa de HCl (2M, 50 mililitros), y la mezcla se agita a 0°C durante 2 horas. La mezcla se ajusta a un pH de 8 utilizando una solución acuosa de NaOH (8M), y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua fría. Los cristales se secan al vacío, dando el compuesto del título;
25 $[M+H]^+ = 213$.

305

Paso D: 4-cloro-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina:

Se agrega 2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-ol (1 equivalente, 5.56 milimoles, 1.18 gramos) al POCl₃ (10 mililitros), y la mezcla resultante se calienta a 110°C durante 18 horas. La mezcla se concentra al vacío, y luego se agrega agua. La solución acuosa se calienta a 40°C durante 15 minutos, se enfría a temperatura ambiente, y se ajusta a un pH de 9 con una solución acuosa de NaOH (8M). El precipitado resultante se filtra y se lava con agua y MeOH, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 231.

Intermediario 2

La 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, se prepara mediante un método análogo al de la 4-cloro-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 1**), mediante el reemplazo del piridin-2-carbonitrilo (Paso A) con el 6-metil-piridin-2-carbonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

Intermediario 3

4-yodo-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina

La 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 2**) (1 equivalente, 4.09 milimoles, 1.00 gramos) se disuelve en tetrahidrofurano (20 mililitros). Luego se agrega una solución de HCl en dioxano (4M, 5 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los solventes

306

se remueven al vacío, y la sal restante se seca durante la noche. Entonces se suspende en MeCN (12 mililitros), se agrega NaI (10 equivalentes, 40.9 milimoles, 6.13 gramos), y la mezcla se calienta utilizando radiación de microondas a 170°C durante 40 minutos. La
5 mezcla se diluye con una solución acuosa de K₂CO₃ (al 10 por ciento), se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se lava con una solución acuosa de NaHCO₃ (al 15 por ciento), se seca con MgSO₄, y se filtra. La evaporación del solvente conduce al compuesto del título; [M+H]⁺ = 337.

10

Intermediario 4

La 4-yodo-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
se prepara mediante un método análogo a la 4-yodo-2-(6-metil-
piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 3**) mediante
15 el reemplazo de la 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina (**Intermediario 2**) con la 4-cloro-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 1**).

Intermediario 5

20 Ácido 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
nicotínico

A una solución de la 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 2**) (1 equivalente, 1.94 milimoles,
500 miligramos), y pinacol-éster del ácido 3-etoxi-carbonil-piridin-5-
25 borónico (Frontier Scientific, Logan EUA) (1.5 equivalentes, 2.91

307

milimoles, 820 miligramos) en DME/EtOH (1:1, 6 mililitros), se le
agrega una solución acuosa de Na_2CO_3 (2M, 3 equivalentes, 5.80
milimoles, 2.9 mililitros) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 equivalentes, 0.097
milimoles, 116 miligramos). La mezcla resultante se calienta
5 utilizando radiación de microondas a 120°C durante 20 minutos. Los
solventes se evaporan, y el residuo restante se suspende en MeOH
(30 mililitros). La mezcla se enfría a 0°C , y luego se agrega una
solución acuosa de NaOH (1M, 1.9 equivalentes, 3.60 milimoles, 3.6
mililitros). Después de agitar durante 10 minutos a esta temperatura,
10 la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita
durante otra 1 hora. Después de enfriar a 0°C , se agregan ácido
acético glacial (5 mililitros) y agua (100 mililitros). El precipitado
resultante se filtra y se lava con agua, dando el compuesto del título;
[M+H] $^+$ = 332.

15

Intermediario 6

4-cloro-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina

Paso A: 7-óxido de 4-cloro-1H-pirrolo-[2,3-d]-piridina.

A una solución de la 4-cloro-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (véase
20 el Journal of Organic Chemistry (2006), 71(10), 4021-4023) (1
equivalente, 18.6 gramos, 122 milimoles) en CHCl_3 , a 0°C , se le
agrega en porciones mCPBA (1 equivalente, 122 milimoles, 27.3
gramos) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura a $0-10^\circ\text{C}$.
La suspensión resultante se agita durante 30 minutos a $0-5^\circ\text{C}$, se
25 calienta a temperatura ambiente, y se agita durante otra hora. La

300

mezcla de reacción se diluye con agua (300 mililitros), luego se agrega K_2CO_3 (22 gramos), y la mezcla se agita durante 30 minutos. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con diclorometano/isopropanol (3:1). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa de K_2CO_3 , se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y se concentran, para dar el compuesto del título; $[M+H]^+ = 169$.

Paso B: (6-bromo-4-cloro-pirrolo-[2,3-b]-piridin-1-il)-fenil-metanona.

10 A una solución del 7-óxido de 4-cloro-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (1 equivalente, 84.5 milimoles, 15 gramos) en tetrahidrofurano (100 mililitros), se le agregan una solución de HMDS (1 equivalente, 84.5 milimoles, 18.0 mililitros) en tetrahidrofurano (50 mililitros), y una solución de bromuro de benzoilo (2.5 equivalentes, 211 milimoles, 15 26.1 mililitros) en tetrahidrofurano (50 mililitros), en paralelo y por goteo durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se diluye con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con una 20 solución acuosa de $NaHCO_3$, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. La recristalización a partir de isopropanol/heptano, proporciona el compuesto del título; $[M+H]^+ = 336$.

Paso C: 6-bromo-4-cloro-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina.

La (6-bromo-4-cloro-pirrolo-[2,3-b]-piridin-1-il)-fenil-metanona 25 (1 equivalente, 69.7 milimoles, 23.4 gramos) se disuelve en MeOH

309

(300 mililitros), luego se agrega una solución acuosa de NaOH (1M, 120 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con diclorometano y EtOAc, los extractos se combinan, y los solventes se remueven al vacío. La recristalización a partir de MeOH, proporciona el compuesto del título; $[M+H]^+ = 231$.

Paso D: 4-cloro-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridina.

A una solución de la 6-bromo-4-cloro-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridina (1 equivalente, 11.0 milimoles, 2.76 gramos) en MeCN (20 mililitros), se le agregan 2-metil-6-tributil-estananil-piridina (véase Chemistry, A European Journal (2005) 11 (23), 6818-6828) (1 equivalente, 11.0 milimoles, 4.19 gramos) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.01 equivalentes, 0.110 milimoles, 131 miligramos). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas durante 15 minutos a 160°C. La mezcla se diluye con dietil-éter, y se extrae con una solución acuosa de HCl (2M). La capa acuosa se basifica con una solución acuosa de NaOH (4M), y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra, y se concentra. El residuo se absorbe en hexano, y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtra y se seca, dando el compuesto del título; $[M+H]^+ = 244$.

Intermediario 7

Ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico

A una solución del ácido 3-formil-fenil-borónico (ABCR GmbH &

310

Co. KG, Karlsruhe, Alemania) (1 equivalente, 19.4 milimoles, 3.00 gramos) y 1-metil-piperazina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 19.4 milimoles, 2.2 mililitros) en diclorometano (25 mililitros), se le agrega AcOH (1.1 equivalentes, 21.3 milimoles, 1.22 mililitros). La solución se agita durante 5 minutos, y luego se agrega NaBH(OAc)₃ (1.05 equivalentes, 20.4 milimoles, 4.55 gramos). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1.5 horas, los solventes se remueven al vacío. Se agrega MeCN, y el precipitado resultante se filtra y se seca, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 235.

Intermediarios 8 a 11

Los siguientes Intermediarios, es decir,

Ácido (4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico

15 (Intermediario' 8),

ácido metil-amino-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 9),

ácido dimetil-amino-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 10),

ácido morfolin-4-il-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 11),

se preparan mediante un método análogo a aquél para el ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico (Intermediario 7), mediante el reemplazo de la 1-metil-piperazina con la amina correspondiente, es decir,

1-isopropil-piperazina (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

25 metilamina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

dimetilamina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), o
morfolina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), respectivamente.

Intermediario 12

5 El ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-4-borónico,
se prepara mediante un método análogo al del ácido (4-metil-
piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico (**Intermediario 7**), mediante el
reemplazo del ácido 3-formil-fenil-borónico con el ácido 4-formil-
fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

10

Intermediarios 12 a 15 y 61 a 63

Los siguientes Intermediarios, es decir,
ácido 4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-bencen-borónico
(**Intermediario 13**),

15 ácido dimetil-amino-metil-fenil-4-borónico (**Intermediario 14**),
ácido morfolin-4-il-metil-fenil-4-borónico (**Intermediario 15**),
ácido metil-amino-metil-fenil-4-borónico (**Intermediario 61**),
ácido 4-((R)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il-metil)-bencen-
borónico (**Intermediario 62**),
20 ácido 4-((S)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il-metil)-bencen-
borónico (**Intermediario 63**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para el ácido
(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-4-borónico (**Intermediario 12**),
mediante el reemplazo de la 1-metil-piperazina con la amina
25 correspondiente, es decir,

312

1-isopropil-piperazina (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

dimetil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

morfolina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

5 metil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

(R)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), o

(S)-3-(dimetil-amino)-pirrolidina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), respectivamente.

10

Intermediarios 64 y 65

Los siguientes Intermediarios, es decir,

(5-bromo-piridin-3-il-metil)-dimetil-amina (**Intermediario 64**),

(6-bromo-piridin-3-il-metil)-dimetil-amina (**Intermediario 65**),

15 se preparan mediante un método análogo al del ácido dimetil-amino-metil-fenil-3-borónico (**Intermediario 10**), mediante el reemplazo del ácido 3-formil-fenil-borónico con el aldehído correspondiente, es decir,

5-bromo-piridin-3-carbaldehído (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

20 o

6-bromo-piridin-3-carbaldehído (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), respectivamente.

Intermediario 66

25 El 5-bromo-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo,

se prepara mediante un método análogo al del ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico (**Intermediario 7**), mediante el reemplazo del ácido 3-formil-fenil-borónico con formaldehído, y de la 1-metil-piperazina con el 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-
5 bipyridinilo (**Intermediario 214**).

Intermediario 67

El metil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-acético,
10 se prepara mediante un método análogo al del ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico (**Intermediario 7**), mediante el reemplazo del ácido 3-formil-fenil-borónico con el 3-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (**Intermediario 24**), y de la 1-metil-piperazina con el metil-éster del ácido amino-acético (Rare Chemicals GmbH, Kiel,
15 Alemania).

Intermediario 68

El metil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-acético
20 se prepara mediante un método análogo al del metil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-acético (**Intermediario 67**), mediante el reemplazo del 3-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (**Intermediario 24**) con el 4-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (**Intermediario 92**).

3/4

Intermediarios 69 a 71

Metil-éster del ácido {[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-metil-amino}-acético (**Intermediario 69**),

5 metil-éster del ácido {[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-metil-amino}-acético (**Intermediario 70**),

2-({1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-metil-amino)-etanol (**Intermediario 71**),

se preparan mediante un método análogo al del 5-bromo-1'-
10 metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo (**Intermediario 66**),
mediante el reemplazo del 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-
bipiridinilo (**Intermediario 214**) con la amina correspondiente, es
decir,

metil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-
15 acético (**Intermediario 67**),

metil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-
acético (**Intermediario 68**), o

2-{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil-amino}-etanol
(**Intermediario 231**), respectivamente.

20

Intermediario 16**3-bromo-5-(4-metoxi-fenil)-piridina**

A una solución de la 3,5-dibromo-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 8.4 milimoles, 2 gramos), y ácido 4-
25 metoxi-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente,

315

8.4 milimoles, 1.30 gramos) en MeCN (12 mililitros), se le agregan Na₂CO₃ (2 equivalentes, 16.7 milimoles, 1.79 gramos) y Pd(PPh₃)₄ (0.04 equivalentes, 0.334 milimoles, 398 miligramos). La mezcla se calienta utilizando radiación de microondas a 140°C durante 10 minutos. Los solventes se evaporan, el residuo se absorbe en una solución acuosa de NaOH (1M), y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc), proporciona el compuesto del título; [M+H]⁺ = 264/266.

Intermediarios 17 a 24 y 72 a 99

Los siguientes Intermediarios, es decir,

- 3-bromo-5-fenil-piridina (**Intermediario 17**),
- 15 3-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-piridina (**Intermediario 18**),
- 3-bromo-5-(4-fluoro-fenil)-piridina (**Intermediario 19**),
- 3-bromo-5-(2-metoxi-fenil)-piridina (**Intermediario 20**),
- 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-4-metil-piperazina (**Intermediario 21**),
- 20 [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-dimetil-amina (**Intermediario 22**),
- [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-dimetil-amina (**Intermediario 23**),
- 3-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (**Intermediario 24**),
- 25 [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-metil-amina (**Intermediario 72**),

316

- [4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-metanol (**Intermediario 73**),
4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amina (**Intermediario 74**),
3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amina (**Intermediario 75**),
4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-morfolina (**Intermediario 76**),
5 3-bromo-5-ciclopent-1-enil-piridina (**Intermediario 77**),
4-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-morfolina (**Intermediario 78**),
(5'-bromo-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil)-dimetil-amina
(**Intermediario 79**),
(5'-bromo-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil)-metil-amina
10 (**Intermediario 80**),
[3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-metanol (**Intermediario 81**),
terbutil-éster del ácido 5-bromo-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-
bipiridinil-1'-carboxílico (**Intermediario 82**),
{(R)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-
15 amina (**Intermediario 83**),
{(S)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-
amina (**Intermediario 84**),
terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-etil}-
carbámico (**Intermediario 85**),
20 terbutil-éster del ácido {1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-
metil-etil}-carbámico (**Intermediario 86**),
terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-
metil-etil}-carbámico (**Intermediario 87**),
terbutil-éster del ácido 2-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-
25 pirrolidin-1-carboxílico (**Intermediario 88**),

2A

- 3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (**Intermediario 89**),
terbutil-éster del ácido {(S)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 90**),
terbutil-éster del ácido {(R)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 91**),
5 4-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (**Intermediario 92**),
1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-4-isopropil-piperazina
(**Intermediario 93**),
ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-acético (**Intermediario 94**),
10 metil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-acético
(**Intermediario 95**),
metil-éster del ácido 3-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-propiónico
(**Intermediario 96**),
{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-dimetil-amina
15 (**Intermediario 97**),
terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil-fenil]-1-metil-etil}-carbámico (**Intermediario 98**),
terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-1-metil-etil}-carbámico (**Intermediario 99**),
20 se preparan mediante un método análogo a aquél para la 3-bromo-5-(4-metoxi-fenil)-piridina (**Intermediario 16**), mediante el
reemplazo del ácido 4-metoxi-fenil-borónico con el ácido borónico o
el éster borónico correspondiente, es decir,
ácido fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
25 ácido 3-metoxi-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

318

- ácido 4-fluoro-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
ácido 2-metoxi-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
ácido (4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil-3-borónico
(Intermediario 7),
- 5 ácido dimetil-amino-metil-fenil-4-borónico (Intermediario 14),
 ácido dimetil-amino-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 10),
 ácido 3-formil-fenil-borónico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe,
Alemania),
 ácido metil-amino-metil-fenil-4-borónico (Intermediario 61),
- 10 ácido 4-(hidroxi-metil)-bencen-borónico (Sigma-Aldrich, St.
Louis, EUA),
 clorhidrato del ácido (4-amino-metil-fenil)-borónico (ABCR
GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),
 clorhidrato del ácido (3-amino-metil-fenil)-borónico (ABCR
15 GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),
 ácido morfolin-4-il-metil-fenil-4-borónico (Intermediario 15),
 ácido ciclopenten-1-il-borónico (ABCR GmbH & Co. KG,
Karlsruhe, Alemania),
 ácido morfolin-4-il-metil-fenil-3-borónico (Intermediario 11),
- 20 dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-
il-metil]-amina (Intermediario 102),
 metil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-
il-metil]-amina (Intermediario 103),
 ácido 3-(hidroxi-metil)-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis,
- 25 EUA),

319

terbutil-éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (ABCR GmbH &
Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

ácido 4-((*R*)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il-metil)-bencen-
5 borónico (Intermediario 62),

ácido 4-((*S*)-3-dimetil-amino-pirrolidin-1-il-metil)-bencen-
borónico (Intermediario 63),

terbutil-éster del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 107),

10 terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 111),

terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 104),

terbutil-éster del ácido 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
15 dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 126),

1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-
pirazol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

terbutil-éster del ácido {(*S*)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 142),

20 terbutil-éster del ácido {(*R*)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 143),

ácido 4-formil-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-bencen-borónico
(Intermediario 13),

25 ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-

320

acético (Frontier Scientific Ltd., Logan, EUA),

metil-éster del ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (J & W FarmLab LLC, Livittown, EUA),

ácido [4-(2-metoxi-carbonil-etil)-fenil]-borónico (ABCR GmbH &
5 Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

dimetil-{1-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-amina (Intermediario 157),

terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 163), o

10 terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (Intermediario 164),
respectivamente.

Intermediario 25

15 N-(5-bromo-piridin-3-il)-propionamida

A una solución del ácido propiónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1.5 equivalentes, 8.4 milimoles, 0.63 mililitros) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se le agregan HOBt (1.2 equivalentes, 6.7 milimoles, 0.910 gramos), y clorhidrato de EDC (1.5 equivalentes,
20 8.4 milimoles, 1.65 gramos). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregan 3-amino-5-bromo-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 5.6 milimoles, 1.00 gramos) y N-metil-morfolina (3 equivalentes, 16.8 milimoles, 1.85 mililitros), y se continúa la agitación durante 18
25 horas a temperatura ambiente. Los solventes se evaporan, y el

321

residuo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc), proporcionando el compuesto del título; $[M+H]^+ = 230$.

5 Intermediario 26

N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-dimetil-amino-propionamida

A una solución de la 3-amino-5-bromo-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 11.2 milimoles, 2.00 gramos), y clorhidrato del ácido 3-dimetil-amino-propiónico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania) (1 equivalente, 11.2 milimoles, 1.74 gramos) en diclorometano (50 mililitros), se le agregan tributilamina (3.6 equivalentes, 40.4 milimoles, 9.8 mililitros), y yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (1.2 equivalentes, 13.5 milimoles, 3.54 gramos). La mezcla resultante se calienta a 50°C durante 4 horas, luego los solventes se remueven al vacío, se agrega una solución acuosa de NaOH (1M), y la mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH) proporciona el compuesto del título; $[M+H]^+ = 273$.

20

Intermediarios 27 a 31

Los siguientes Intermediarios, es decir,

N-(5-bromo-piridin-3-il)-4-dimetilamino-butiramida

(Intermediario 27),

25 terbutil-éster del ácido [2-(5-bromo-piridin-3-il-carbamoil)-etil]-

372

carbámico (**Intermediario 28**),

4-acetil-amino-N-(5-bromo-piridin-3-il)-butiramida

(**Intermediario 29**),

3-acetilamino-N-(5-bromo-piridin-3-il)-propionamida

5 (**Intermediario 30**),

3-benciloxi-N-(5-bromo-piridin-3-il)-propionamida

(**Intermediario 31**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-dimetil-amino-propionamida (**Intermediario 26**),

10 mediante el reemplazo del clorhidrato del ácido 3-dimetil-amino-propiónico con el clorhidrato de ácido o con el ácido correspondiente, es decir,

clorhidrato del ácido 4-(dimetil-amino)-butírico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

15 N-terbutiloxi-carbonil-beta-alanina (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

ácido 4-acetamido-butírico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania),

20 N-acetil-beta-alanina (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania), o

ácido 3-benciloxi-propiónico (Sintetic Communications (1988), 18 (11), 1311-1322), respectivamente.

Intermediario 32

25 N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-hidroxi-propionamida

323

A una solución de la 3-benciloxi-N-(5-bromo-piridin-3-il)-propionamida (**Intermediario 31**) (1 equivalente, 8.1 milimoles, 2.8 gramos) en diclorometano (100 mililitros) a 0°C, se le agrega tribromuro de boro (1M en diclorometano, 1.1 equivalentes, 8.9 milimoles, 8.9 mililitros) dentro de 10 minutos. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla se filtra, el residuo sólido se lava con diclorometano, y se seca, dando el compuesto del título; $[M+H]^+ = 326$.

10

Intermediario 331-(5-bromo-piridin-3-il)-4-metil-piperazina

A una solución de la 3,5-dibromo-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 8.4 milimoles, 2.0 gramos) y 1-metil-piperazina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 8.4 milimoles, 0.94 mililitros) en tolueno (20 mililitros), se le agregan $Pd_2(dba)_3$ (0.02 equivalentes, 0.167 milimoles, 153 miligramos), Xantphos (0.06 equivalentes, 0.050 milimoles, 290 miligramos), y NaOtBu (1.5 equivalentes, 12.5 milimoles, 1.2 gramos). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 120°C durante 15 minutos. Los solventes se evaporan, y se agrega una solución acuosa de HCl (1M). La capa acuosa se lava con diclorometano, se ajusta a un pH de 10, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca, se filtra, y se concentra, para dar el compuesto del título; $[M+H]^+ = 257$.

20

25

324

Intermediario 343-bromo-5-isopropoxi-piridina

A la NMP (15 equivalentes, 313 milimoles, 30.4 mililitros), se le
agrega en porciones NaOtBu (1.5 equivalentes, 31.3 milimoles, 3.01
5 gramos). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente,
luego se agrega 2-propanol (15 equivalentes, 313 milimoles, 24
mililitros) durante un período de 15 minutos, seguido por la adición
de 3,5-dibromo-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1
equivalente, 20.9 milimoles, 5.0 gramos). La mezcla resultante se
10 calienta a 75°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura
ambiente, se agrega tolueno (30 mililitros), y la mezcla se lava con
agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra. La purificación
del producto crudo utilizando cromatografía en columna
(hexano/EtOAc), proporciona el compuesto del título; [M+H]⁺ = 217.

15

Intermediario 35Ácido quinolin-3-borónico

A una solución de la 3-bromo-quinolina (Sigma-Aldrich, St.
Louis, EUA) (1 equivalente, 14.0 milimoles, 1.94 mililitros) en
20 tolueno/tetrahidrofurano (4:1, 25 mililitros), se le agrega borato de
tri-isopropilo (1.2 equivalentes, 16.8 milimoles, 3.94 mililitros). La
mezcla se enfría a -40°C, y luego se agrega N-butil-litio (1.6M en
tetrahidrofurano, 1.2 equivalentes, 17 milimoles, 10.5 mililitros)
dentro de 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos
25 adicionales a esta temperatura, se remueve el baño de enfriamiento,

325

y la mezcla de reacción se deja calentar hasta -20°C antes de apagar con una solución acuosa de HCl (2N). La mezcla se ajusta a un pH de 7 utilizando una solución acuosa de NaOH (4N), luego se satura con NaCl, y se extrae con tetrahidrofurano. La capa orgánica se concentra al vacío, y el sólido resultante se recrystaliza en MeCN, proporcionando el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 173$.

Intermediarios 36 y 100

Los siguientes Intermediarios, es decir,
10 ácido isoquinolin-4-borónico (**Intermediario 36**),
5-bromo-piridin-3-borónico (**Intermediario 100**),
se preparan mediante un método análogo a aquél para el ácido quinolin-3-borónico (**Intermediario 35**), mediante el reemplazo de la 3-bromo-quinolina con el bromuro correspondiente, es decir,
15 4-bromo-isoquinolina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), o
3,5-dibromo-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
respectivamente.

Intermediario 37

20 3-(4-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina

A una solución de la 3-bromo-5-(4-metoxi-fenil)-piridina (**Intermediario 16**) (1 equivalente, 3.56 milimoles, 0.950 gramos) en MeCN (10 mililitros), se le agregan bis-(pinacolato)-diboro (1.2 equivalentes, 4.27 milimoles, 1.11 gramos), KOAc (3 equivalentes,

326

10.7 milimoles, 1.05 gramos), y Pd(dppf)Cl_2 (0.04 equivalentes, 0.142 milimoles, 105 miligramos). La mezcla se calienta utilizando radiación de microondas a 160°C durante 15 minutos. La filtración de la mezcla da el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$.

5

Intermediarios 38 a 57 y 101 a 165

Los siguientes Intermediarios, es decir,

3-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina
(**Intermediario 38**),

10 3-(3-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 39**),

3-(4-fluoro-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 40**),

15 3-(2-metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 41**),

1-metil-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-piperazina (**Intermediario 42**),

N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-propionamida (**Intermediario 43**),

20 4-dimetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-butiramida (**Intermediario 44**),

3-dimetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-propionamida (**Intermediario 45**),

25 terbutil-éster del ácido {2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-carbamoil}-etil}-carbámico

32A

(Intermediario 46),

4-acetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-butiramida (Intermediario 47),

3-acetil-amino-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-propionamida (Intermediario 48),

3-hidroxi-N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-propionamida (Intermediario 49),

4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 50),

10 1-metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-piperazina (Intermediario 51),

3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 52),

3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (Intermediario 53),

dimetil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amina (Intermediario 54),

dimetil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amina (Intermediario 55),

20 3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-benzaldehído (Intermediario 56),

[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanol (Intermediario 57),

metil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amina (Intermediario 101),

25

3250

dimetil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il-metil]-amina (**Intermediario 102**),

metil-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il-metil]-amina (**Intermediario 103**),

5 terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 104**),

[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-metanol (**Intermediario 105**),

10 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ol (**Intermediario 106**),

terbutil-éster del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 107**),

{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanol (**Intermediario 108**),

15 3-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 109**),

terbutil-éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-carbámico (**Intermediario 110**),

20 terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 111**),

terbutil-éster del ácido {3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-carbámico (**Intermediario 112**),

2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina (**Intermediario 113**),

25 4-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-

329

il]-bencil}-morfolina (**Intermediario 114**),

3-ciclopent-1-enil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 115**),

4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-morfolina (**Intermediario 116**),

dimetil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil]-amina (**Intermediario 117**),

metil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil]-amina (**Intermediario 118**),

10 {3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanol (**Intermediario 119**),

3-metil-sulfanil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 120**),

15 terbutil-éster del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-carbámico (**Intermediario 121**),

3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 122**),

5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo (**Intermediario 123**),

20 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazina (**Intermediario 124**),

terbutil-éster del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico (**Intermediario 125**),

25 terbutil-éster del ácido 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

235

dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico (**Intermediario 126**),

1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il]-etanona (**Intermediario 127**),

dimetil-((*R*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina (**Intermediario 128**),

dimetil-((*S*)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-pirrolidin-3-il)-amina (**Intermediario 129**),

terbutil-éster del ácido (1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (**Intermediario 130**),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (**Intermediario 131**),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (**Intermediario 132**),

terbutil-éster del ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**Intermediario 133**),

1'-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo (**Intermediario 134**),

terbutil-éster del ácido 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**Intermediario 135**),

terbutil-éster del ácido 2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

331

dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-carboxílico
(**Intermediario 136**),

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 137**),

5 dimetil-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[2,3']-
bipiridinil-5-il-metil]-amina (**Intermediario 138**),

5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-
pirano-[2,3-c]-piridina (**Intermediario 139**),

terbutil-éster del ácido ((S)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
10 dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (**Intermediario**
140),

terbutil-éster del ácido ((R)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (**Intermediario**
141),

15 terbutil-éster del ácido {(S)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 142**),

terbutil-éster del ácido {(R)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 143**),

1-metil-4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
20 piridin-3-il]-prop-2-inil}-piperazina (**Intermediario 144**),

metil-éster del ácido (terbutoxi-carbonil-{3-[5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-
acético (**Intermediario 145**),

4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-
25 benzaldehído (**Intermediario 146**),

332

1-isopropil-4-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-bencil}-piperazina (**Intermediario 147**),

metil-éster del ácido (metil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético (**Intermediario**
5 **148**),

metil-éster del ácido (terbutoxi-carbonil-{4-[5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-
acético (**Intermediario 149**),

metil-éster del ácido (metil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
10 dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético (**Intermediario**
150),

3-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina (**Intermediario 151**),

metil-éster del ácido {3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
15 dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-acético (**Intermediario 152**),

metil-éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-acético (**Intermediario 153**),

4-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-
il]-prop-2-inil}-morfolina (**Intermediario 154**),

20 metil-éster del ácido 3-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-propiónico (**Intermediario 155**),

dimetil-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-
2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-amina (**Intermediario 156**),

dimetil-{1-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-
25 il)-fenil]-etil}-amina (**Intermediario 157**),

333

4-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-fenil}-etil)-morfolina (**Intermediario 158**),

2-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-fenil}-etil-amino)-etanol (**Intermediario 159**),

5 2-[metil-(1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-amino]-etanol
(**Intermediario 160**),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{3-metil-4-[5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico
10 (**Intermediario 161**),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{2-metil-4-[5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico
(**Intermediario 162**),

terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-
15 [1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 163**),

terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 164**),

dimetil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-
piridin-3-il]-prop-2-inil}-amina (**Intermediario 165**),

20 se preparan mediante un método análogo a aquél para la 3-(4-
metoxi-fenil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridina
(**Intermediario 37**), mediante el reemplazo de la 3-bromo-5-(4-
metoxi-fenil)-piridina (**Intermediario 16**), con el bromuro
correspondiente, es decir,

25 3-bromo-5-fenil-piridina (**Intermediario 17**),

334

- 3-bromo-5-(3-metoxi-fenil)-piridina (Intermediario 18),
3-bromo-5-(4-fluoro-fenil)-piridina (Intermediario 19),
3-bromo-5-(2-metoxi-fenil)-piridina (Intermediario 20),
1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-4-metil-piperazina
5 (Intermediario 21),
N-(5-bromo-piridin-3-il)-propionamida (Intermediario 25),
N-(5-bromo-piridin-3-il)-4-dimetil-amino-butiramida
(Intermediario 27),
N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-dimetil-amino-propionamida
10 (Intermediario 26),
terbutil-éster del ácido [2-(5-bromo-piridin-3-il-carbamoil)-etil]-
carbámico (Intermediario 28),
4-acetil-amino-N-(5-bromo-piridin-3-il)-butiramida
(Intermediario 29),
15 3-acetil-amino-N-(5-bromo-piridin-3-il)-propionamida
(Intermediario 30),
N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-hidroxi-propionamida (Intermediario
32),
3-bromo-4-metil-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
20 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-metil-piperazina (Intermediario 33),
3-bromo-5-etoxi-piridina (Fulcrum Scientific Ltd., Huddersfield,
Reino Unido),
3-bromo-5-isopropoxi-piridina (Intermediario 34),
[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-dimetil-amina (Intermediario
25 22),

35

- [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-dimetil-amina (Intermediario 23),
- 3-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (Intermediario 24), o
(3-bromo-fenil)-metanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
- 5 [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-metil-amina (Intermediario 72),
(5-bromo-piridin-3-il-metil)-dimetil-amina (Intermediario 64),
(5-bromo-piridin-3-il-metil)-metil-amina (Maybridge Chemical
Co. Ltd., Cornwall, Reino Unido),
- terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-
10 carbámico (Intermediario 201),
(5-bromo-piridin-3-il)-metanol (Maybridge Chemical Co. Ltd.,
Cornwall, Reino Unido),
- 5-bromo-piridin-3-ol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico
15 (Intermediario 202),
[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-metanol (Intermediario 73),
3-bromo-5-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-piridina (Apollo Scientific Ltd.,
Bredbury, Reino Unido),
- terbutil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-
20 carbámico (Intermediario 203),
terbutil-éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-1-metil-etil]-
carbámico (Intermediario 204),
terbutil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-
carbámico (Intermediario 205),
- 25 2-(4-bromo-fenil)-piperazina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

336

- 4-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-morfolina (Intermediario 76),
3-bromo-5-ciclopent-1-enil-piridina (Intermediario 77),
4-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-morfolina (Intermediario 78),
(5'-bromo-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil)-dimetil-amina
5 (Intermediario 79),
(5'-bromo-[3,3']bipiridinil-5-il-metil)-metil-amina (Intermediario
80),
[3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-metanol (Intermediario 81),
3-bromo-5-(tiometil)-piridina (Apollo Scientific Ltd., Bredbury,
10 Reino Unido),
terbutil-éster del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-carbámico
(Intermediario 212),
3-bromo-5-metil-piridina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
3-bromo-nicotinonitrilo (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe,
15 Alemania),
2-(3-bromo-fenil)-piperazina (Fluorochem Ltd, Old Glossop,
Reino Unido),
terbutil-éster del ácido 5-bromo-3',6'-dihidro-2'H-
[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (Intermediario 82),
20 terbutil-éster del ácido 2-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico
(Intermediario 213),
1-(5-bromo-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il)-etanona
(Intermediario 215),
{(R)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-
25 amina (Intermediario 83),

337

{{(S)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-pirrolidin-3-il}-dimetil-
amina (Intermediario 84),

terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-etil}-
carbámico (Intermediario 85),

5 terbutil-éster del ácido {1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-
metil-etil}-carbámico (Intermediario 86),

terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-
metil-etil}-carbámico (Intermediario 87),

terbutil-éster del ácido 6-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
10 carboxílico (ASW MedChem Inc., New Brunswick, EUA),

5-bromo-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo
(Intermediario 66),

terbutil-éster del ácido 7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
carboxílico (ASW MedChem Inc., New Brunswick, EUA),

15 terbutil-éster del ácido 2-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-
pirrolidin-1-carboxílico (Intermediario 88),

3-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridina (Intermediario 89),

(5'-bromo-[2,3']-bipiridinil-5-il-metil)-dimetil-amina
(Intermediario 220),

20 5-bromo-3,4-dihidro-2H-pirano-[2,3-c]-piridina (Intermediario
221),

terbutil-éster del ácido {(S)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-
etil}-carbámico (Intermediario 90),

terbutil-éster del ácido {(R)-1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-
25 etil}-carbámico (Intermediario 91),

terbutil-éster del ácido [(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico
(Intermediario 206),

terbutil-éster del ácido [(R)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico
(Intermediario 207),

5 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-4-metil-piperazina
(Intermediario 217),

metil-éster del ácido {[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-terbutoxi-
carbonil-amino}-acético (Intermediario 208),

4-(5-bromo-piridin-3-il)-benzaldehído (Intermediario 92),
10 1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-4-isopropil-piperazina
(Intermediario 93),

metil-éster del ácido {[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-metil-
amino}-acético (Intermediario 69),

metil-éster del ácido {[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-terbutoxi-
15 carbonil-amino}-acético (Intermediario 209),

metil-éster del ácido {[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-metil-
amino}-acético (Intermediario 70),

3-bromo-5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-piridina
(Intermediario 224),

20 metil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-acético
(Intermediario 227),

metil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-acético
(Intermediario 95),

4-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-morfolina (Intermediario
25 225),

339

metil-éster del ácido 3-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-propiónico
(Intermediario 96),

{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-dimetil-amina
(Intermediario 97),

5 [1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-dimetil-amina (Intermediario
228),

4-{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-morfolina
(Intermediario 230),

2-{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil-amino}-etanol
10 (Intermediario 231),

2-({1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-metil-amino)-
etanol (Intermediario 71),

terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-3-metil-
fenil]-1-metil-etil}-carbámico (Intermediario 98),

15 terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-metil-
fenil]-1-metil-etil}-carbámico (Intermediario 99),

terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-3-metil-fenil)-1-metil-etil]-
carbámico (Intermediario 210),

terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-metil-etil]-
20 carbámico (Intermediario 211), o

[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-dimetil-amina
(Intermediario 226), respectivamente.

Intermediario 58

25 El 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-

340

piridin-3-il}-benzaldehído se prepara mediante un método análogo a aquél para la (4-metil-piperazin-1-il)-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (**Ejemplo 9**) (**Ruta C**), mediante el reemplazo del pinacol-éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenil-borónico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania) con el ácido 4-formil-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

Intermediarios 166 a 171

10 Los siguientes Intermediarios, es decir,

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico (**Intermediario 166**),

terbutil-éster del ácido [1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico (**Intermediario 169**),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico (**Intermediario 168**),

20 terbutil-éster del ácido 2-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico (**Intermediario 169**),

terbutil-éster del ácido 6-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**Intermediario 170**),

341

terbutil-éster del ácido 7-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**Intermediario 171**),

se preparan mediante un método análogo a aquél del 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-benzaldehído (**Intermediario 58**), mediante el reemplazo del ácido 4-formil-fenil-borónico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) con el ácido borónico o el éster borónico correspondiente, es decir,

terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 104**),

terbutil-éster del ácido {1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 107**),

terbutil-éster del ácido {1-metil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-carbámico (**Intermediario 111**),

terbutil-éster del ácido 2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico (**Intermediario 126**),

terbutil-éster del ácido 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**Intermediario 133**), o

terbutil-éster del ácido 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (**Intermediario 135**), respectivamente.

Intermediario 59

El terbutil-éster del ácido (2-{5-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-7H-

342

pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il-carbamoil}-etil)-carbámico,

se prepara mediante un método análogo a aquél para la 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 2**) (**Ruta A**), mediante el reemplazo del ácido piridin-3-borónico (ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania) con el terbutil-éster del ácido {2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il-carbamoil]-etil}-carbámico (**Intermediario 46**).

Intermediarios 172 a 174

10 Los siguientes Intermediarios, es decir,
terbutil-éster del ácido {5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-carbámico (**Intermediario 172**),
terbutil-éster del ácido 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico
15 (**Intermediario 173**),
metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético
(**Intermediario 174**),

se preparan mediante un método análogo a aquél del terbutil-éster del ácido (2-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il-carbamoil}-etil)-carbámico (**Intermediario 59**), mediante el reemplazo del terbutil-éster del ácido {2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il-carbamoil]-etil}-carbámico (**Intermediario 46**) con el ácido borónico o el éster
25 borónico correspondiente, es decir,

343

terbutil-éster del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-carbámico (Intermediario 121),

terbutil-éster del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico
5 (Intermediario 125), o

metil-éster del ácido (metil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético (Intermediario
148), respectivamente.

10 Intermediario 60

El 3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridin-4-il)-
piridin-3-il]-benzaldehído,

se prepara mediante un método análogo a aquél para la 6-(6-
metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-1H-pirrólo-[2,3-b]-piridina (Ejemplo
15 46) (Ruta A), mediante el reemplazo del ácido piridin-3-borónico
(ABCR GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania) con el 3-[5-(4,4,5,5-
tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-benzaldehído
(Intermediario 56).

20 Intermediarios 175 a 190

Los siguientes Intermediarios, es decir,

terbutil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrólo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-carbámico (Intermediario
175),

25 terbutil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrólo-

344

[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-carbámico (**Intermediario 176**),

terbutil-éster del ácido {5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-carbámico (**Intermediario 177**),

5 terbutil-éster del ácido 5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico (**Intermediario 178**),

terbutil-éster del ácido [1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
10 (**Intermediario 179**),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
(**Intermediario 180**),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
15 (**Intermediario 181**),

terbutil-éster del ácido 2-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico
(**Intermediario 182**),

20 terbutil-éster del ácido [(S)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
(**Intermediario 183**),

terbutil-éster del ácido [(R)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-carbámico
25 (**Intermediario 184**),

348

4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-benzaldehído (**Intermediario 185**),

metil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-acético (**Intermediario 186**),

5 metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-acético (**Intermediario 187**),

metil-éster del ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-propiónico (**Intermediario 188**),

10 terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(3-metil-4-{5-[6-(6-metil-
piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-
carbámico (**Intermediario 189**),

terbutil-éster del ácido [1-metil-1-(2-metil-4-{5-[6-(6-metil-
piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-
carbámico (**Intermediario 190**),

15 se preparan mediante un método análogo a aquél del 3-{5-[6-
(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-
benzaldehído (**Intermediario 60**), mediante el reemplazo del 3-[5-
(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-
benzaldehído (**Intermediario 56**) con el ácido borónico o el éster
20 borónico correspondiente, es decir,

terbutil-éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-carbámico (**Intermediario 110**),

terbutil-éster del ácido {3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-carbámico (**Intermediario 112**),

25 terbutil-éster del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-carbámico (Intermediario 121),

terbutil-éster del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

dioxaborolan-2-il)-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico
(Intermediario 125),

5 terbutil-éster del ácido (1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (Intermediario
130),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico

10 (Intermediario 131),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico
(Intermediario 132),

terbutil-éster del ácido 2-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
15 dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-carboxílico
(Intermediario 136),

terbutil-éster del ácido ((S)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (Intermediario
140),

20 terbutil-éster del ácido ((R)-1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-
dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico (Intermediario
141),

4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-
benzaldehído (Intermediario 146),

25 metil-éster del ácido {3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

347

dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-acético (Intermediario 152),

metil-éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-acético (Intermediario 153),

metil-éster del ácido 3-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-

5 dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-propiónico (Intermediario 155),

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{3-metil-4-[5-(4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico
(Intermediario 161), o

terbutil-éster del ácido (1-metil-1-{2-metil-4-[5-(4,4,5,5-

10 tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-carbámico
(Intermediario 162), respectivamente.

Intermediarios 191 y 192

ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-

15 pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético
(Intermediario 191), y

metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[6-(6-metil-

piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-
acético (Intermediario 192),

20 La 4-cloro-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina
(Intermediario 6) (1 equivalente, 3.08 milimoles, 750 miligramos), y
el metil-éster del ácido (terbutoxi-carbonil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil)-amino)-acético
(Intermediario 145) (1 equivalente, 3.08 milimoles, 1.49 gramos) se
25 disuelven en DME/EtOH (1:1, 8 ml). Luego se agregan una solución

248

acuosa de Na_2CO_3 (2M, 2 equivalentes, 6.16 milimoles, 3.08 mililitros), y $\text{Pd}(\text{PF}_3)_4$ (0.05 equivalentes, 0.154 milimoles, 178 miligramos), y la mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 130°C durante 20 minutos. Los solventes se remueven al vacío, entonces se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH, 21:1, y luego DCM/MeOH/ NH_3 , 100:300:1), proporcionando el metil-éster puro y el ácido, respectivamente; $[\text{M}+\text{H}]^+$ (éster) = 564, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ácido) = 550.

Intermediarios 193 y 194

El metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 193**), y

el ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 194**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para el ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 191**) y el metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 192**), mediante el reemplazo de la 4-cloro-6-(6-metil-

349

piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (**Intermediario 6**) con la 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 2**).

5 Intermediarios 195 y 196

El metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 195**), y

10 el ácido terbutoxi-carbonil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 196**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para el metil-éster del ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético
15 (**Intermediario 193**) y el ácido [terbutoxi-carbonil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético (**Intermediario 194**), mediante el reemplazo del metil-éster del ácido (terbutoxi-carbonil-{3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético
20 (**Intermediario 145**) con el metil-éster del ácido (terbutoxi-carbonil-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-bencil}-amino)-acético (**Intermediario 149**).

350

Intermediario 197**1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil-amina**

Una mezcla de cloruro de cerio (III) (3 equivalentes, 33 milimoles, 0.8 gramos) en tetrahidrofurano (80 mililitros) se enfría a -70°C utilizando un baño de hielo seco. Luego se agrega metil-litio (1.5M, 3 equivalentes, 33 milimoles, 22 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 90 minutos a -70°C, antes de agregar una solución de 4-bromo-benzonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 10.9 milimoles, 2.0 gramos) en tetrahidrofurano (5 mililitros). La mezcla se agita durante 30 minutos adicionales a -70°C, y luego se calienta a temperatura ambiente. Se agrega una solución acuosa de hidróxido de amonio, y la mezcla se filtra sobre Hyflo Super-Cel®. El filtrado se concentra al vacío, se agregan ácido acético y agua, y la capa acuosa se lava con diclorometano. La capa acuosa se ajusta a un pH de 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de amonio, y luego la mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y el solvente se remueve al vacío, proporcionando el producto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 214/216$.

20

Intermediarios 198 a 200

Los siguientes Intermediarios, es decir,

1-(3-bromo-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 198**),

1-(4-bromo-3-metil-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario**

25 **199**),

351

1-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 200**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la 1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 197**), mediante el
5 reemplazo del 4-bromo-benzonitrilo con el nitrilo correspondiente, es decir,

3-bromo-benzonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

4-bromo-3-metil-benzonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), o

4-bromo-2-metil-benzonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

10 respectivamente.

Intermediario 201

Terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-carbámico

A una solución de la 1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil-amina
15 (**Intermediario 197**) (1 equivalente, 10.8 milimoles, 10.34 gramos) en tetrahidrofurano (50 mililitros), se le agregan trietilamina (1.5 equivalentes, 16.2 milimoles, 2.26 mililitros) y Boc_2O (1.1 equivalentes, 11.9 milimoles, 2.6 gramos). La mezcla resultante se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Los solventes se
20 evaporan, se agrega una solución acuosa saturada de NaCl, y la mezcla se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan con MgSO_4 , se filtran, y los solventes se remueven bajo presión reducida, dando el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314/316$.

352

Intermediarios 202 a 211

Los siguientes Intermediarios, es decir,

terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico
(**Intermediario 202**),

5 terbutil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-
carbámico (**Intermediario 203**),

terbutil-éster del ácido [1-(3-bromo-fenil)-1-metil-etil]-
carbámico (**Intermediario 204**),

10 terbutil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-
carbámico (**Intermediario 205**),

terbutil-éster del ácido [(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico
(**Intermediario 206**),

terbutil-éster del ácido [(R)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-carbámico
(**Intermediario 207**),

15 metil-éster del ácido {[3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-terbutoxi-
carbonil-amino}-acético (**Intermediario 208**),

metil-éster del ácido {[4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil]-terbutoxi-
carbonil-amino}-acético (**Intermediario 209**),

20 terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-3-metil-fenil)-1-metil-etil]-
carbámico (**Intermediario 210**),

terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-metil-etil]-
carbámico (**Intermediario 211**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para el
terbutil-éster del ácido [1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-carbámico
25 (**Intermediario 201**), mediante el reemplazo de la 1-(4-bromo-fenil)-

353

1-metil-etil-amina (**Intermediario 197**) con la amina correspondiente,
es decir,

- 1-(4-bromo-fenil)-etil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),
4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amina (**Intermediario 74**),
5 1-(3-bromo-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 198**),
3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amina (**Intermediario 75**),
(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis,
EUA),
(R)-1-(4-bromo-fenil)-etil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis,
10 EUA),
metil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-
acético (**Intermediario 67**),
metil-éster del ácido [4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencil-amino]-
acético (**Intermediario 68**),
15 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 199**),
o
1-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 200**),
respectivamente.

20 **Intermediario 212**

Terbutil-éster del ácido (5-bromo-piridin-3-il)-carbámico

A una solución de la 3-amino-5-bromo-piridina (Sigma-Aldrich,
St. Louis, EUA) (1 equivalente, 5.7 milimoles, 1.00 gramos) en N,N-
dimetil-formamida (10 mililitros), se le agregan Boc_2O (1.1
25 equivalentes, 6.3 milimoles, 1.37 gramos), y trietilamina (0.25

equivalentes, 1.44 milimoles, 0.2 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 2 horas a 90°C, luego se vierte en agua, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y una solución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc), para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 273/275.

Intermediario 213

10 Terbutil-éster del ácido 2-(3-bromo-fenil)-pirrolidin-1-carboxílico

A una solución del clorhidrato de 2-(3-bromo-fenil)-pirrolidina (ChemCollect GmbH, Remscheid, Alemania) (1 equivalente, 1.89 milimoles, 500 miligramos) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C, se le agrega LHMDs (1M en tetrahidrofurano, 2.2 equivalentes, 4.1 milimoles, 4.1 mililitros). Se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita durante 10 minutos antes de agregar una solución de Boc₂O (1 equivalente, 1.89 milimoles, 411 miligramos) en tetrahidrofurano (5 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 2 horas adicionales, luego se agrega HCl acuoso (1M), y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, y se concentra al vacío, dando el compuesto del título; [M+H]⁺ = 326/328.

Intermediario 214

25 El 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']-bipiridinilo, se prepara

355

mediante un método análogo a aquél para la 3-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (**Ejemplo 50**) (**Ruta G**), mediante el reemplazo del terbutil-éster del ácido (2-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il-carbamoil}-etil)-carbámico (**Intermediario 59**) con el terbutil-éster del ácido 5-bromo-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico (**Intermediario 82**).

Intermediario 215

10 1-(5-bromo-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il)-etanona

A una solución del 5-bromo-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo (**Intermediario 214**) (1 equivalente, 0.523 milimoles, 125 miligramos) en diclorometano (5 mililitros) a 0°C, se le agrega trietilamina (1.1 equivalentes, 0.575 milimoles, 0.08 mililitros).
15 Entonces se agrega cloruro de acetilo (1.1 equivalentes, 0.575 milimoles, 0.041 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se agregan trietilamina (1.1 equivalentes, 0.575 milimoles, 0.08 mililitros) y cloruro de acetilo (1.1 equivalentes, 0.575 milimoles, 0.041 mililitros) adicionales, y se
20 continúa la agitación durante otras 1.5 horas. La mezcla se diluye con diclorometano, y se lava con una solución acuosa de K₂CO₃ al 10 por ciento. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el solvente se remueve bajo presión reducida, dando el compuesto del título; [M+H]⁺ = 281/283.

356

Intermediario 216

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-trimetil-silanil-etinil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina

A una suspensión de la 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 16**) (1 equivalente, 0.451 milimoles, 250 miligramos) en trietilamina/N,N-dimetil-formamida (1:1, 6 mililitros), se le agregan yoduro de cobre (I) (0.1 equivalentes, 0.045 milimoles, 8.8 miligramos), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 equivalentes, 0.045 milimoles, 32.3 miligramos), y trimetil-silil-acetileno (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1.5 equivalentes, 0.68 milimoles, 0.098 mililitros). La mezcla resultante se agita a 90°C durante 1 hora. Los solventes se remueven al vacío, luego se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 , y se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante HPLC en fase inversa, y se recristaliza en EtOAc, dando el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384$.

Intermediario 217

La 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-4-metil-piperazina, se prepara mediante un método análogo a la 4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Ejemplo 122**) (**Ruta J**), mediante el reemplazo de la 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina con la 3,5-dibromo-piridina (Sigma-Aldrich,

35

St. Louis, EUA).

Intermediario 218

El 3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-in-1-ol,

- 5 se prepara mediante un método análogo al de la 1-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-4-metil-piperazina (**Intermediario 217**), mediante el reemplazo de la 1-etil-4-prop-2-inil-piperazina con alcohol propargílico (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

10 Intermediario 219

La (6-yodo-piridin-3-il-metil)-dimetil-amina,

- se prepara mediante un método análogo al de la 4-yodo-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 3**), mediante el reemplazo de la 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina (**Intermediario 2**), con la (6-bromo-piridin-3-il-metil)-dimetil-amina (**Intermediario 65**).
- 15

Intermediario 220

(5'-bromo-[2,3']-bipiridinil-5-il-metil)-dimetil-amina

- 20 A una solución de la (6-yodo-piridin-3-il-metil)-dimetil-amina (**Intermediario 219**) (1 equivalente, 3.89 milimoles, 1.02 gramos) en DME/EtOH (1:1, 10 mililitros), se le agregan ácido 5-bromo-piridin-3-borónico (**Intermediario 100**) (1.1 equivalentes, 4.28 milimoles, 0.864 gramos), Pd(PPh₃)₄ (0.05 equivalentes, 0.195 milimoles, 0.225
- 25 gramos), y una solución acuosa de Na₂CO₃ (4M, 3 equivalentes, 11.7

258

milimoles, 2.92 mililitros). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 130°C durante 20 minutos. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite, y se concentra bajo presión reducida. Se agrega HCl acuoso 2M, y la mezcla se lava con diclorometano. La capa acuosa se ajusta a un pH de 11 utilizando NaOH acuoso, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, y los solventes se remueven al vacío. La mezcla cruda se purifica utilizando HPLC en fase inversa, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 292/294.

10

Intermediario 2215-bromo-3,4-dihidro-2H-pirano-[2,3-c]-piridina

Paso A: Etil-éster del ácido 3-(3,5-dibromo-piridin-4-il)-acrílico.

El 3,5-dibromo-piridin-4-carbaldehído (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1 equivalente, 15.1 milimoles, 4.0 gramos) se suspende en EtOH (50 mililitros). Luego se agregan fosfono-acetato de trietilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (1.1 equivalentes, 16.6 milimoles, 3.32 mililitros), y etóxido de sodio (al 21 por ciento en EtOH, 1.1 equivalentes, 16.6 milimoles, 6.12 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, antes de agregar una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se seca con MgSO₄, y se concentra al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc), proporciona el compuesto del título; [M+H]⁺ = 336.

25

359

Paso B: 3-(3,5-dibromo-piridin-4-il)-propan-1-ol.

A una solución del etil-éster del ácido 3-(3,5-dibromo-piridin-4-il)-acrílico (1 equivalente, 17.0 milimoles, 5.7 gramos) en EtOH (100 mililitros) a -18°C , se le agrega NaBH_4 (2 equivalentes, 34.0 milimoles, 1.29 gramos). Se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Luego se agrega NaBH_4 adicional (0.78 equivalentes, 13.2 milimoles, 0.5 gramos), y la mezcla se calienta a 50°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega ácido acético glacial, y entonces la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se absorbe en EtOAc, y se lava con HCl acuoso (1M), una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y una solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica utilizando cromatografía en columna (hexano/EtOAc), para dar el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295$.

Paso C: 5-bromo-3,4-dihidro-2H-pirano-[2,3-c]-piridina.

A una solución del 3-(3,5-dibromo-piridin-4-il)-propan-1-ol (1 equivalente, 4.41 milimoles, 1.3 gramos) en DME (8 mililitros), se le agregan cloruro de cobre (I) (0.05 equivalentes, 0.22 milimoles, 22 miligramos), 2-amino-piridina (0.05 equivalentes, 0.22 milimoles, 21 miligramos), y NaOMe (5.4M en MeOH, 1.5 equivalentes, 6.61 milimoles, 1.22 mililitros). La mezcla resultante se calienta utilizando radiación de microondas a 70°C durante 20 horas. Luego se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la mezcla se extrae con

360

EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica utilizando cromatografía en columna (hexano/EtOAc), para dar el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 214/218$.

5

Intermediario 222

El etil-éster del ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propiónico,

se prepara mediante un método análogo a aquél para el metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético (**Ejemplo 133**) (**Ruta E**), mediante el reemplazo del metil-éster del ácido amino-acético con el etil-éster del ácido 3-amino-propiónico (Rare Chemicals GmbH, Kiel, Alemania).

15

Intermediario 223

3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil-éster del ácido metan-sulfónico

El 3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-in-1-ol (**Intermediario 218**) (1 equivalente, 2.41 milimoles, 510 miligramos) se disuelve en diclorometano (5 mililitros), y luego se agregan trietilamina (1.5 equivalentes, 3.61 milimoles, 0.5 mililitros) y cloruro de metan-sulfonilo (1.5 equivalentes, 3.61 milimoles, 0.28 mililitros). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, las capas se separan, y la capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión

25

reducida, dando el compuesto del título.

Intermediario 224

3-bromo-5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-piridina

5 A una solución del 3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil-éster del ácido (**Intermediario 223**) (1 equivalente, 1.95 milimoles, 566 miligramos) en N,N-dimetil-formamida (6 mililitros), se le agregan K_2CO_3 (2.5 equivalentes, 4.88 milimoles, 674 miligramos), y clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina (ABCR GmbH & Co. KG, 10 Karlsruhe, Alemania) (1.2 equivalentes, 2.34 milimoles, 336 miligramos). La mezcla resultante se calienta a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, antes de agregar agua y de extraer la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra, y los solventes se remueven 15 al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna proporciona el compuesto del título; $[M+H]^+ = 301/303$.

Intermediarios 225 y 226

Los siguientes Intermediarios, es decir,

20 4-[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-morfolina (**Intermediario 225**),

[3-(5-bromo-piridin-3-il)-prop-2-inil]-dimetil-amina (**Intermediario 226**),

se preparan mediante un método análogo a aquél para la 3-
25 bromo-5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-piridina

(**Intermediario 224**), mediante el reemplazo del clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina con la amina correspondiente, es decir,

morfolina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA),

dimetil-amina (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

5

Intermediario 227

Metil-éster del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-acético

A una solución del ácido [3-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-acético (**Intermediario 94**) (1 equivalente, 4.1 milimoles, 1.2 gramos) en
10 tetrahidrofurano (15 mililitros), se le agrega cloruro de tionilo (1.5 equivalentes, 6.16 milimoles, 0.45 mililitros), y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Entonces se agrega MeOH (3 equivalentes, 12.3 milimoles, 0.5 mililitros), y se continúa la agitación durante otras 20 horas. La adición de una
15 solución acuosa de NaHCO_3 al 10 por ciento es seguida por extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra, y los solventes se remueven al vacío. La purificación de la mezcla cruda mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc), da el compuesto del título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306/308$.

20

Intermediario 228

[1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil]-dimetil-amina

A una solución de la 1-(4-bromo-fenil)-1-metil-etil-amina (**Intermediario 197**) (1 equivalente, 6.07 milimoles, 1.3 gramos) en
25 N,N-dimetil-formamida (25 mililitros), se le agregan paraformaldehído

263

(25 equivalentes, 152 milimoles, 4.56 gramos), y ácido fórmico (15 equivalentes, 91 milimoles, 4.19 gramos). La mezcla resultante se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, y el solvente se remueve bajo presión reducida. La adición de agua es seguida por extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, y los solventes se remueven al vacío, para dar el compuesto del título; [M+H]⁺ = 242/244.

10 Intermediario 229

La 1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil-amina, se prepara mediante un método análogo a aquél para la 3-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida (**Ejemplo 50**) (**Ruta G**), mediante el reemplazo del terbutil-éster del ácido (2-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il-carbamoil}-etil)-carbámico (**Intermediario 59**) con el terbutil-éster del ácido {1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-carbámico (**Intermediario 87**).

20 Intermediario 230

4-{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-morfolina

Una mezcla de la 1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil-amina (**Intermediario 229**) (1 equivalente, 1.72 milimoles, 500 miligramos), trietilamina (3.5 equivalentes, 6.01 milimoles, 608 miligramos), y 2-cloro-etil-éter (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (4

equivalentes, 6.87 milimoles, 0.8 mililitros) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se calienta utilizando radiación de microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida, luego se agrega una solución acuosa saturada de NaHCO₃, seguida por extracción con EtOAc. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, y los solventes se remueven al vacío. La purificación de la mezcla cruda mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc), da el compuesto del título; [M+H]⁺ = 361/363.

10 Intermediario 231

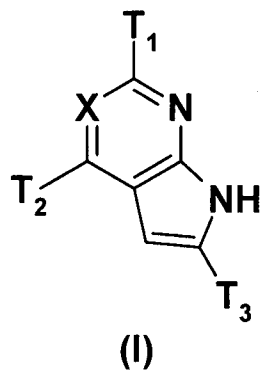
2-{1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil-amino}-etanol

A una solución de la 1-[4-(5-bromo-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil-amina (**Intermediario 229**) (1 equivalente, 1.72 milimoles, 500 miligramos) en N,N-dimetilformamida (10 mililitros), se le agrega NaH (1.2 equivalentes, 2.06 milimoles, 82 miligramos), y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agrega 2-bromoetanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) (2 equivalentes, 3.43 milimoles, 0.24 mililitros), y la mezcla se calienta a 100°C durante 4 horas. Se agrega NaOH acuoso 2M, y la mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, y los solventes se remueven al vacío, dando el compuesto del título; [M+H]⁺ = 335/337.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

5



10

en forma libre, de sal, y/o de solvato, en donde:

15

T₁ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, o cicloalquenilo de 4 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R₁, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

20

T₂ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, e no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R₁, R₂, R₃, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de

25

carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 , ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

- 5 R_1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, o alquino de 2 a 8 átomos de carbono no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de
- 10 carbono, hidroxilo, oxo, ciano, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N-(carboxi-
- 15 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, N-(alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-N-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, amido-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amido-alquilo
- 20 de 1 a 8 átomos de carbono-amino, tri-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-silanilo, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R_3 , $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-SO_2NR_4R_5$;

- R_2 es arilo de 6 a 15 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 15
- 25 átomos de carbono, o cicloalqueno de 4 a 15 átomos de carbono,

cada uno de los cuales está no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por oxo, halógeno, hidroxilo, R_1 , R_3 , tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, carboxilo, nitro, arilo de 6 a 15 átomos de carbono-oxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, - NR_4R_5 , R_4R_5N -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R_4R_5N -alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R_3 -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -O- R_1 , -O- R_3 , -C(=O)- R_3 , -C(=O)- NH_2 , -C(=O)- NR_4R_5 , -C(=O)-O- R_1 , -O-C(=O)- R_1 , -SO₂- NH_2 , -SO₂- R_1 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-SO₂- NH -, -C(=O)- NH - R_3 , aril-C₆-C₁₅-SO₂-, -SO₂- R_3 o -SO₂ NR_4R_5 ;

R_3 es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado por medio de un átomo de carbono o, si comprende un átomo de nitrógeno del anillo no enlazado a un doble enlace, por medio de un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de carbono del anillo, y está no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por oxo, amino, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, nitro, R_1 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -C(=O)- R_1 , -C(=O)- NH_2 o -SO₂- NH_2 ;

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, R_1 , alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, arilo de 6 a 15 átomos de carbono, arilo de 6 a 15 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos

de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -C(=O)-R₁, R₃ o -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R₃;

T₃ es H, R₁, OH o NH₂; y

5 X es cualquiera de N o CH;

con la condición de que si X es CH, entonces T₂ es un grupo heterocíclico de 4 ó 6 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, y está no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres
10 posiciones por R₁, R₂, R₃, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, -C(=O)NR₄R₅,
15 -NH(C=O)R₁, -NH(C=O)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-NR₄R₅, ciano, oxo, hidróxido, carboxilo o nitró.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre, de sal, y/o de solvato, en donde:

T₁ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al
20 resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, o cicloalqueno de 4 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R₁, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos
25 de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

T_2 es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, e
5 no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por R_1 , R_2 , R_3 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-
10 (alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 , ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro;

R_1 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, o alquino de 2 a 8 átomos de carbono no
15 substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por hidroxilo, ciano, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R_3 , $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)$ -
20 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o $-SO_2NR_4R_5$;

R_2 es arilo de 6 a 15 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 15 átomos de carbono o cicloalqueno de 4 a 15 átomos de carbono, cada uno de los cuales está no substituido o independientemente substituido en una, dos, o tres posiciones por oxo, halógeno, hidroxilo, R_1 , R_3 , tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino,
25

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, carboxilo, nitro, arilo de 6 a 15 átomos de carbono-oxilo, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NR₄R₅, R₄R₅N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, R₄R₅N-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, R₃-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -O-R₁, -O-R₃, -C(=O)-R₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NR₄R₅, -C(=O)-O-R₁, -O-C(=O)-R₁, -SO₂-NH₂, -SO₂-R₁, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-SO₂-NH-, -C(=O)-NH-R₃, aril-C₆-C₁₅-SO₂-, -SO₂-R₃ o -SO₂NR₄R₅;

R₃ es un grupo heterocíclico de 4 a 14 miembros enlazado por medio de un átomo de carbono o, si comprende un átomo de nitrógeno del anillo no enlazado a un doble enlace, por medio de un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de carbono del anillo, y está no substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por oxo, amino, halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, nitro, -R₁, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -C(=O)-R₁, -C(=O)-NH₂ o -SO₂-NH₂;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, -R₁, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, arilo de 6 a 15 átomos de carbono, arilo de 6 a 15 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -C(=O)-R₁, R₃ o -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-R₃;

T_3 es H, R_1 , OH o NH_2 ; y

X es cualquiera de N o CH;

con la condición de que si X es CH, entonces T_2 es un grupo heterocíclico de 4 ó 6 a 14 miembros enlazado al resto de la molécula por medio de un átomo de carbono del anillo, y está no
5 substituido o independientemente sustituido en una, dos, o tres posiciones por R_1 , R_2 , R_3 , alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halo-alquilo de 1 a 8 átomos de
10 carbono, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino, $-C(=O)NR_4R_5$, $-NH(C=O)R_1$, $-NH(C=O)$ -alquilo de 1 a 8 átomos de carbono- NR_4R_5 , ciano, oxo, hidroxilo, carboxilo o nitro.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, una sal del mismo y/o un
15 solvato del mismo, en donde X es N.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, una sal del mismo y/o un solvato del mismo, en donde X es CH.

20 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

T_1 es piridinilo enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo que está no substituido o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

25 T_2 es piridinilo enlazado por medio de un átomo de carbono que

está no substituido o substituido por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, piperidinil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, piperazin-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-piperazin-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, pirazolil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-pirazolil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, halo-pirazolil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, dihalo-pirazolil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, morfolinil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, tiomorfolinil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, S,S-dioxo-tiomorfolinil-alquino de 2 a 8 átomos de carbono, ciclopentenilo, ciclohexenilo, hidroxilo, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfanilo; por fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está por sí mismo no substituido o substituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi-alquilo de 1 a 8 átomos

de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, morfolino, tiomorfolino, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino, halógeno, azetidinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxí-azetidinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, 5 pirazolil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-pirazolil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halo-pirazolil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dihalo-pirazolil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, piperazinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-piperazinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, morfolino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tiomorfolino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino- 10 pirrolidino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-pirrolidino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-piperazinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, piperazinilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidro-piridinilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-tetrahidro-piridinilo, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-tetrahidro- 15 piridinilo, piperazin-carbonilo (piperazin-C(=O)-) y N-piperazin-carbonilo de 1 a 8 átomos de carbono; halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, hidroxí-alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, amino-alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono- 20 25

amino, alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, carbamoilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbamoilo, N-(hidroxi-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbamoilo, N-(mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbamoilo, 5 pirazolilo, pirazolilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxadiazolilo, tetrazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirano-piridinilo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-3,4-dihidro-2H-pirano-piridinilo, N-(N'-piperazinilo de 1 a 8 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbamoilo, piperidinilo, hidroxi-piperidinilo, piperazinilo, N-alquilo 10 de 1 a 8 átomos de carbono-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o S-mono- o S,S-dio-oxo-tiomorfolinilo;

o es indolilo, isoindolilo, o de preferencia quinolinilo, isoquinolinilo, o 3,4-dihidro-2H-pirano-piridinilo,

15 T_3 es hidrógeno, y

X es CH o N,

una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo, y/o un solvato del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en 20 donde:

T_1 es piridinilo enlazado por medio de un átomo de carbono del anillo que está no substituido o sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

T_2 es piridinilo enlazado por medio de un átomo de carbono que 25 está no substituido o sustituido por alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono, ciclohexenilo, fenilo que está por sí mismo no substituido o substituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, 5 hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, morfolino, tiomorfolina, S-mono- o S,S-dioxo-tiomorfolino, halógeno, piperazinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-10 piperazinil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, piperazinilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazin-carbonilo (piperazin-C(=O)-) y N-piperazin-carbonilo de 1 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, hidroxil-15 alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, amino-alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino-alcanilo de 1 a 8 átomos de carbono-amino, carbamoilo, N-alquilo de 1 a 8 átomos de20 carbono-carbamoilo, N-(hidroxil-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbamoilo, N-(mono- o di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)-carbamoilo, N-(N'-piperazinilo de 1 a 8 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbamoilo, piperidinilo, hidroxil-piperidinilo, piperazinilo,25 N-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-piperazinilo, morfolinilo,

tiomorfolinilo, S-mono- o S,S-dio-oxo-tiomorfolinilo, o por piridinilo,
o es indolilo, isoindolilo, o de preferencia quinolinilo o
isoquinolinilo,

T₃ es hidrógeno, y

5 X es CH o N,

una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del
mismo, y/o un solvato del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la
fórmula I, en forma libre o de sal o de solvato, en donde:

10 T₁ es piridin-2-ilo o 6-metil-piridin-2-ilo,

T₂ es:

piridin-3-ilo,

4-metil-piridin-3-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo,

5-etinil-piridin-3-ilo,

15 5-[3-(N,N-dimetil-amino)-prop-1-inil]-piridin-3-ilo,

5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-ilo,

5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-ilo,

5-[3-(morfolino)-prop-1-inil]-piridin-3-ilo,

5-hidroxi-piridin-3-ilo, 4-hidroxi-piridin-3-ilo,

20 5-amino-piridin-3-ilo,

5-metil-sulfanil-piridin-3-ilo,

5-ciano-piridin-3-ilo,

5-hidroxi-metil-piridin-3-ilo, 4-hidroxi-metil-piridin-3-ilo,

5-[3-(carboxi-metil)-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[4-(carboxi-metil)-

25 fenil]-piridin-3-ilo,

377

- 5-[3-(2-carboxi-etil)-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[4-(2-carboxi-etil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-(ciclopenten-1-enil)-piridin-3-ilo, 5-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilo,
5-(2-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-hidroxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-hidroxi-metil-fenil)-piridin-3-ilo, 5-(3-hidroxi-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-amino-metil-fenil)-piridin-3-ilo, 5-(3-amino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(1-amino-etil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(1-amino-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[3-(1-amino-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(1-{N,N-dimetil-amino}-1,1-di-{metil}-metil)-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[3-{N,N-dimetil-amino}-1,1-di{metil}-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(1-{N,N-dimetil-amino}-1,1-di-{metil}-metil)-2-metil-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[3-{N,N-dimetil-amino}-1,1-di{metil}-metil)-2-metil-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(1-{N,N-dimetil-amino}-1,1-di-{metil}-metil)-3-metil-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-{N,N-dimetil-amino}-1,1-di{metil}-metil)-3-metil-fenil]-piridin-3-ilo,

378

- 5-[4-(1-{2-hidroxi-etil-amino}-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-(1-{2-hidroxi-etil-amino}-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5 5-[4-(1-{N-(2-hidroxi-etil)-N-(metil)-amino}-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-(1-{N-(2-hidroxi-etil)-N-(metil)-amino}-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 10 5-[4-(1-morfolino-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-(1-morfolino-1,1-di-(metil)-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[4-(N-metil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-(N-metil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[4-(N,N-dimetil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-(N,N-dimetil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 15 5-[3-{N-(2-hidroxi-etil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[4-{N-(2-hidroxi-etil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-{N-(3-hidroxi-propil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[4-{N-(3-hidroxi-propil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-{N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 20 5-[4-{N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[3-{N-(3-hidroxi-propil)-amino-metil}-N-metil-fenil]-piridin-3-ilo,
- 5-[4-{N-(3-hidroxi-propil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
- 25 5-[3-{N-(carboxi-metil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,

379

- 5-[4-{N-(carboxi-metil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-{N-(2-carboxi-etil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-{N-(2-carboxi-etil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-{N-(carboxi-metil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-{N-(carboxi-metil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-{N-(2-carboxi-etil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-{N-(2-carboxi-etil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-{N-(metoxi-carbonil-metil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-{N-(metoxi-carbonil-metil)-amino-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-{N-(metoxi-carbonil-metil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-
piridin-3-ilo,
5-[4-{N-(metoxi-carbonil-metil)-N-metil-amino-metil}-fenil]-
piridin-3-ilo,
5-(4-morfolino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-morfolino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-morfolino-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-morfolino-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(3-idroxiacetidin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[3-(4-
metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo, 5-[4-(4-isopropil-
piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,

2300

- 5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(piperazin-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(piperazin-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-ilo,
5 5-(3-pirrolidin-2-il-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
10 5-[3-(piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-{3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-{3,3-(difluoro)-pirrolidin-1-il-metil}-fenil]-piridin-3-ilo,
15 5-metoksi-piridin-3-ilo,
5-etoksi-piridin-3-ilo,
5-isopropoksi-piridin-3-ilo,
5-bromo-piridin-3-ilo,
5-(propionil-amino)-piridin-3-ilo,
20 5-[(3-hidroxi-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(4-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(4-dimetil-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-dimetil-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
25 5-[(4-acetil-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,

- 5-[(3-acetil-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-(N-etil-carbamoil)-piridin-3-ilo,
5-[N-(3-hidroxi-propil)-carbamoil]-piridin-3-ilo,
5-{N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-{N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-{N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-[5-(N-metil-amino-metil)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo, 5-[4-(N-
metil-amino-metil)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,
5-[5-(N,N-dimetil-amino-metil)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,
5-[4-(N,N-dimetil-amino-metil)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,
5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo,
5-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo,
5-morfolino-piridin-3-ilo,
5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-piridin-3-ilo,
5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo,
bipiridinilo,
tal como [3,4']-bipiridin-5-ilo, [3,3']-bipiridin-5-ilo,
dimetil-aminobipiridilo, tal como 5'-dimetil-amino-metil-[5,2']-
bipiridin-3-ilo,
1',2',3',6'-tetrahidro-[5,4']-bipiridin-3-ilo,
metil-dihidrobipiridilo,
tal como 4'-metil-3',6'-dihidro-2'H-[5,4']-bipiridin-3-ilo,
acetil-dihidrobipiridilo,
tal como 4'-acetil-3',6'-dihidro-2'H-[5,4']-bipiridin-3-ilo,
5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-ilo

- 5-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-piridin-3-ilo,
5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-piridin-3-ilo,
5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-piridin-3-ilo,
3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]-piridin-5-ilo,
5 quinolin-3-ilo o isoquinolin-4-ilo,
T₃ es hidrógeno, y
X es CH o N,
una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo, y/o un solvato del mismo.
- 10 8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en forma libre o de sal o de solvato, en donde:
- T₁ es piridin-2-ilo o 6-metil-piridin-2-ilo,
T₂ es:
piridin-3-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo,
15 5-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilo,
5-(2-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-hidroxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
20 5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-hidroxi-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-hidroxi-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-amino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(3-amino-metil-fenil)-piridin-3-ilo,
25 5-[4-(N-metil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,

283

- 5-[3-(N-metil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(N,N-dimetil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(N,N-dimetil-amino-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-(4-morfolino-fenil)-piridin-3-ilo,
5
5-(3-morfolino-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
10
5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-ilo,
15
5-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[4-(piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
20
5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-C(=O))-fenil]-piridin-3-ilo,
5-metoksi-piridin-3-ilo,
5-etoksi-piridin-3-ilo,
5-isopropoksi-piridin-3-ilo,
25
5-bromo-piridin-3-ilo,

304

- 5-(propionil-amino)-piridin-3-ilo,
5-[(3-hidroxi-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(4-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5 5-[(4-dimetil-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-dimetil-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(4-acetil-amino-butiril)-amino]-piridin-3-ilo,
5-[(3-acetil-amino-propionil)-amino]-piridin-3-ilo,
5-(N-etil-carbamoil)-piridin-3-ilo,
10 5-[N-(3-hidroxi-propil)-carbamoil]-piridin-3-ilo,
5-{N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-{N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-{N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-carbamoil}-piridin-3-ilo,
5-(piperidin-1-il)-piridin-3-ilo,
15 5-morfolino-piridin-3-ilo,
5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-piridin-3-ilo,
5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo,
[3,4']-bipiridin-5-ilo, [3,3']-bipiridin-5-ilo, o
quinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo,
20 T₃ es hidrógeno, y
X es CH o N,
una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del
mismo, y/o un solvato del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la
25 reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo de los compuestos

385

con los nombres:

4-piridin-3-il-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina;

5 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-
d]-pirimidina;

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-fenil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidina;

4-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
10 pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

4-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

4-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

15 4-[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

(4-metil-piperazin-1-il)-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona;

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-
20 metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

N-etil-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-
il]-nicotinamida;

N-(2-dimetil-amino-etil)-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida;

25 N-(3-dimetil-amino-propil)-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-

3006

- [2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida;
- 4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 4-{5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 5 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-piperidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 10 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- (4-metil-piperazin-1-il)-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanona;
- 4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 15 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-[3,4']-bipiridinilo;
- 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-[3,3']-bipiridinilo;
- 20 3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenol;
- 4-[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida;
- 25

387

N-(3-hidroxi-propil)-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-nicotinamida;

N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida;

5 3-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-quinolina;

4-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-isoquinolina;

4-dimetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-butiramida;

3-dimetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida;

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-o-tolil-piridin-3-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

15 4-[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

4-{5-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

4-{5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

20 metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;

dimetil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;

25 dimetil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-

- pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;
- metil-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;
- (4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
- 5 piridin-3-il}-fenil)-piperazin-1-il-metanona;
- 4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- (4-metil-piperazin-1-il)-{4-[5-(2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanona;
- 10 4-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 4-(5-bromo-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-2-
- 15 piridin-2-il-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;
- 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-piridin-3-il-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina;
- 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina;
- 5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
- 20 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinilo;
- 5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']-bipiridinil-4-ol;
- 3-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida;
- 25 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-morfolin-4-il-piridin-3-il)-7H-

389

pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

4-acetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-butiramida;

3-acetil-amino-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
5 pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida;

3-hidroxi-N-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida;

4-(4-metil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-
d]-pirimidina;

10 4-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
isoquinolina;

4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-6-(6-metil-piridin-2-il)-
1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina;

4-(5-etoxi-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-
15 b]-piridina;

3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amina;

4-[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-
pirrolo-[2,3-b]-piridina;

20 4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amina;

3-dimetil-amino-N-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridin-4-il]-piridin-3-il}-propionamida;

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-
25 metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina;

398

4-(5-isopropoxi-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina;

dimetil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;

5 dimetil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

10 metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amina;

2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanol;

15 (3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-metanol; y

4-(5-ciclohex-1-enil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina;

20 una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del mismo, y/o un solvato del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo de los compuestos con los nombres:

25 {5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-metanol,

3a1

- 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-ol,
- 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-piridin-3-il)-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
- 5 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-metil-sulfanil-piridin-3-il)-7H-
pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
- 4-(5-metil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-
d]-pirimidina,
- 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
10 nicotinonitrilo,
- 1-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il}-etanona,
- 1'-metil-5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
4-il]-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo,
- 15 dimetil-{5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
4-il]-[2,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina,
- 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-3,4-
dihidro-2H-pirano[2,3-c]-piridina,
- metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
20 il]-piridin-3-il}-bencil)-amina,
- (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-metanol,
- 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-
3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- 25 4-(5-ciclopent-1-enil-piridin-3-il)-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-

392

- pirrolo-[2,3-b]-piridina,
 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-piridin-
 3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
 dimetil-{5'-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
 5 il]-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina,
 metil-{5'-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
 [3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina,
 (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
 piridin-3-il}-fenil)-metanol,
 10 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-(5-metil-sulfanil-piridin-3-il)-1H-
 pirrolo-[2,3-b]-piridina,
 5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-
 3-ol,
 dimetil-[(*R*)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
 15 piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina,
 {5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
 piridin-3-il}-metanol,
 dimetil-[(*S*)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
 piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina,
 20 1-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
 3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-il}-etanona,
 4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-6-(6-metil-piridin-2-
 il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
 dimetil-{5'-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
 25 il]-[2,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina,

- 4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- 4-{5-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- 5 metil-éster del ácido [metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético,
- metil-éster del ácido [metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético,
- 4-{5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-6-
- 10 (6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- 6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-piridin-3-il]-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- dimetil-[1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-amina,
- 15 4-{5-[4-(1-metil-1-morfolin-4-il-etil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- 2-[1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amino]-etanol,
- 2-{metil-[1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
- 20 [2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-amino}-etanol,
- dimetil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-prop-2-inil)-amina,
- 4-(5-ciclopent-1-enil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
- 25 dimetil-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-

394

- 4-il]-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina,
metil-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-[3,3']-bipiridinil-5-il-metil}-amina,
{5'-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
- 5 [3,3']-bipiridinil-5-il}-metanol,
2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(4-piperazin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
dimetil-[(*R*)-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina,
- 10 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-piperazin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
dimetil-[(*S*)-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-pirrolidin-3-il]-amina,
- 4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
- 15 il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
metil-éster del ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
4-{5-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il-metil)-fenil]-piridin-3-il}-6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
- 20 1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-azetidin-3-ol,
1-metil-1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
1-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
- 25 il)-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,

395

- 4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amina,
- 1-metil-1-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
- 5 3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-bencil-amina,
- 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il-amina,
- 5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
10 1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo,
- 2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-pirrolidin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-
7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,
- 5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-
3-il-amina,
- 15 5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']-bipiridinilo,
- 1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-
piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
- 1-metil-1-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
20 piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
- 1-metil-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
- 6-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-
piridin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina,
- 25 7-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-

- piridin-3-il}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina,
6-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(3-pirrolidin-2-il-fenil)-piridin-3-il]-
1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina,
(S)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
5 il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
(R)-1-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
10 metil-éster del ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-
[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
metil-éster del ácido (3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
ácido (3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
15 4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
metil-éster del ácido (4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-
[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
ácido (4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-
4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,
20 1-metil-1-(3-metil-4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-
b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
1-metil-1-(2-metil-4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-
b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-etil-amina,
2-(6-metil-piridin-2-il)-4-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-7H-
25 pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,

3A

4-(5-etinil-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,

4-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina,

5 2-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol,

2-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol,

10 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propan-1-ol,

2-[metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-etanol,

2-[metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-etanol,

15 2-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol,

2-(4-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-etanol,

20 2-[metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-etanol,

ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-acético,

ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil-amino)-propiónico,

25 ácido [metil-(3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-

398

piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético,

ácido [metil-(3-{5-[2-(6-metil-piridin-2-il)-7H-pirrolo-[2,3-d]-
pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético,

ácido [metil-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-
5 piridin-4-il]-piridin-3-il}-bencil)-amino]-acético,

ácido (3-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-acético,

ácido (4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-4-
il]-piridin-3-il}-fenil)-acético, y

10 ácido 3-(4-{5-[6-(6-metil-piridin-2-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-
4-il]-piridin-3-il}-fenil)-propiónico;

una sal (de preferencia farmacéuticamente aceptable) del
mismo, y/o un solvato del mismo.

11. Una composición farmacéutica, la cual comprende un
15 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente
aceptable.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para el
20 tratamiento o la prevención de condiciones óseas que estén
asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o en
donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de
calcio en el hueso.

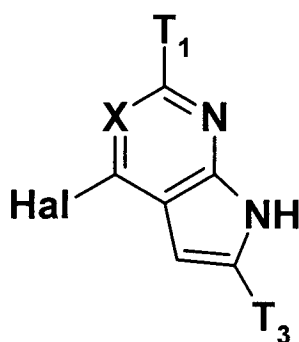
13. Un método para prevenir o tratar condiciones óseas que
25 estén asociadas con un mayor agotamiento o resorción de calcio, o

en donde sea deseable el estímulo de la formación ósea y la fijación de calcio en el hueso, el cual comprende administrar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en una cantidad efectiva, a un paciente que lo necesite.

5 14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el cual comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

10



15

(II)

en donde X, T₁ y T₃ son como se definen para un compuesto de la fórmula I, y Hal es halógeno, bajo condiciones de acoplamiento con un reactivo de acoplamiento de la fórmula III:

20



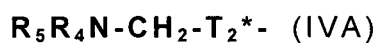
en donde T₂ es como se define para un compuesto de la fórmula I, y R es hidrógeno o alquilo, por ejemplo, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o las dos fracciones R forman juntas un puente de metileno o etileno que puede estar no sustituido o sustituido

25

hasta cuatro veces por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o

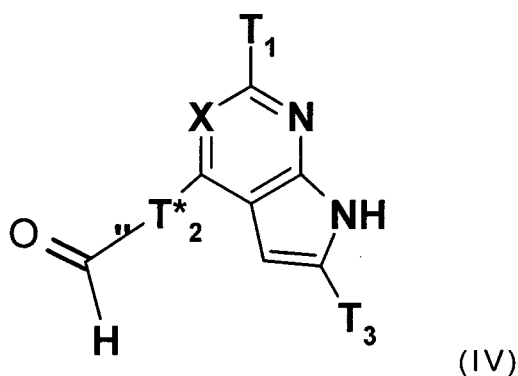
b) para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, en donde T_2 es un grupo de la fórmula IVA:

5



en donde R_4 es hidrógeno, y R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y T_2^* es T_2 no sustituido, como se define para un compuesto de la fórmula I, aminor reductivamente un compuesto de aldehído de la fórmula IV:

10



15

en donde T_2^* es T_2 no sustituido, como se define para un compuesto de la fórmula I,

20

y en donde X, T_1 y T_3 son como se definen para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de amino de la fórmula V:



25

en donde R_4 es hidrógeno, y R_5 es alquilo de 1 a 8 átomos de

401

carbono,

y, si se desea, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en un compuesto diferente de la fórmula I, una forma libre que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una sal, una sal que se pueda obtener de un compuesto de la fórmula I en una sal diferente, una forma sin solvente de un compuesto de la fórmula I que se pueda obtener en un solvato, y/o una forma de solvato de un compuesto de la fórmula I que se pueda obtener en una forma sin solvente;

10 en donde, en cada una de las reacciones y/o conversiones, los grupos protectores se pueden emplear y posteriormente remover, siguiendo métodos convencionales.

15 15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, sanado de heridas, artritis, osteoporosis, enfermedad del riñón, insuficiencia cardíaca congestiva, úlceras, trastornos oculares, heridas de córnea, nefropatía diabética, función neurológica deteriorada, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, 20 adhesión peritoneal y sub-dérmica, fibrosis de riñón, fibrosis del pulmón y fibrosis hepática, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis inducida por alcohol, hemocromatosis, cirrosis biliar primaria, restenosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis mesentérica, endometriosis, queloides, cáncer, función ósea anormal, trastornos inflamatorios, 25 cicatrización, y fotoenvejecimiento de la piel.

402

16. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera o más enfermedades seleccionadas a partir del grupo que consiste en hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, osteoporosis, y una enfermedad muscular.

10

15

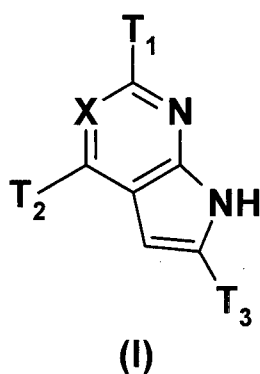
20

25

2403

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula I, en forma libre o de sal o de solvato, en donde X, T₁, T₃ y T₄ tienen los significados indicados en la memoria descriptiva, son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor de ALK-5 y/o ALK-4. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y procesos para la preparación de los compuestos.





- (51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/050225
- (22) International Filing Date:
9 January 2009 (09.01.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08150182.7 11 January 2008 (11.01.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **LEBLANC, Catherine** [FR/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **PULZ, Robert Alexander** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **STIEFL, Nikolaus Johannes** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH).
- (74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

- (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, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, 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).

Declarations under Rule 4.17:

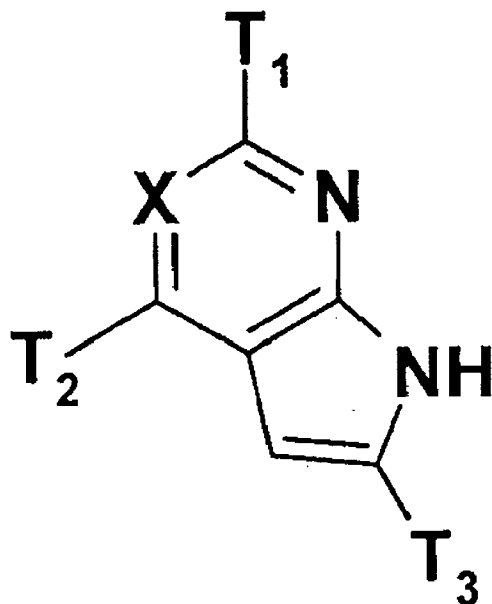
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

- (54) Title: **PYRROLOPYRIMIDINES AND PYRROLOPYRIDINES**



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I) in free or salt or solvate form, wherein X, T₁, T₂ and T₃ have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating diseases mediated by the ALK-5 and/or ALK-4 receptor. Pharmaceutical compositions that contain the compounds and processes for preparing the compounds are also described.



405

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

5 November 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/050225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D487/04

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/149561 A1 (DHANAK DASHYANT [US] ET AL DHANAK DASHYANT [US] ET AL) 28 June 2007 (2007-06-28) claims; example 36	1-16
X	US 6 686 366 B1 (CASTELHANO ARLINDO L [US] ET AL) 3 February 2004 (2004-02-03) claims; compounds 1309,1703,1711,1716,1717,1718	1-16
X	US 2003/139427 A1 (CASTELHANO ARLINDO L [US] ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) claims; compounds 1601,1602,1605,1607	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

2 September 2009

Date of mailing of the international search report

09/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/050225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007149561 A1	28-06-2007	US 2008306120 A1 US 2008004308 A1	11-12-2008 03-01-2008
US 6686366 B1	03-02-2004	NONE	
US 2003139427 A1	24-07-2003	NONE	



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-084491- -00000-0000

Fecha: 2010-07-12 15:51:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 407

403

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 INVENCION 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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

409

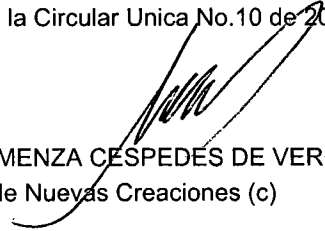
REFERENCIA	Radicación No.	10 084491
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/050225
	Fecha inicio fase nacional	11/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>10867</u>

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 084491
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/050225
	Fecha inicio fase nacional	11/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>10868</u>

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 título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

27 AGO. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11