PF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 04-21427

54. **TÍTULO** PIRROLO PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICIÓN DE PROTEASAS DE CISTEINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 487/04

71. **SOLICITANTE** NOVARTIS AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. **APODERADO** JUANA ESCOBAR URIBE

22. **BOGOTÁ, D. C.,** MARZO 9, 2004

PF

SS

(FORMA P-10)

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04021427 00000000 Folios: 312
Fecha (AMD): 2004-03-09 16:12:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Com rcio
SUPERINTENDENCIA

04 021427 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: NOVARTIS AG Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056 Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución : Suiza Teléfono: 41613241111 Fax: 41 613227532 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número
3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP02/09563 Fecha Agosto 29, 2002

Publicación Internacional No WO 03/020721 A1 Fecha Marzo 13, 2003

6 TITULO (54) PIRROLO PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICIÓN DE PROTEASAS DE CISTEINA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

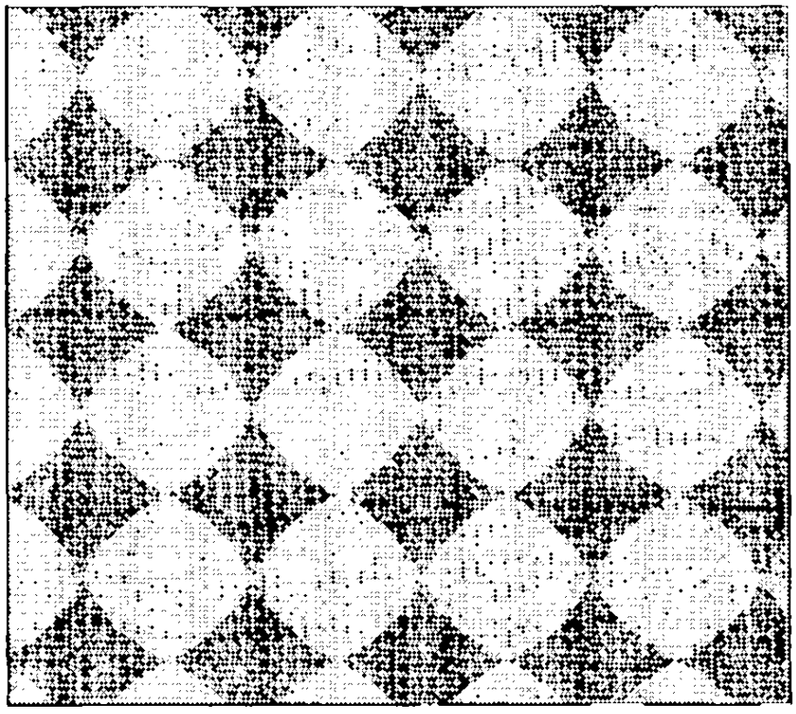
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	Estados Unidos de América	Agosto 30, 2001	0121033.5

9 Comprobante de pago No. 04 - 15047 Fecha Febrero 25, 2004

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- [x] Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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 de 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 deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros * Copia de la notificación de la inscripción de un cambio

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 38.779.452 DE Usaquén T.P. 68.329

AX 2005/PCT

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BETSCHART, Claudia**
(In den Ziegelhöfen 93, CH-4054 Basilea, Suiza);

2.) **HAYAKAWA, Kenji**
(2.15.7 Nakayama-Satsukidai, Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871, Japón);

3.) **IRIE, Osamu**
(4072-3-102, Ohzone, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3253, Japón);

4.) **SAKAKI, Junichi**
(4-5-9, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051, Japón);

5.) **IWASAKI, Genji**
(2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046, Japón);

6.) **LATTMANN, René**
(Rottmannbodenstrasse 133, CH-4102 Binningen, Suiza);

7.) **MISSBACH, Martin**
(Hofstrasse 15, CH-5073 Gipf-Oberfrick, Suiza);

8.) **TENO, Naoki**
(1-25-12, Kamikashiwada, Ushiku, Ibaraki Pref. Japón).

3

8635

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04021427 00000000 Folios: 312
Fecha (AMD): 2004-03-09 16:12:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 15,047
FECHA : FEBRERO 25 DE 2004

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9706081	25/02/2004	6,928,700.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		422,000.00
		TOTAL :	9	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

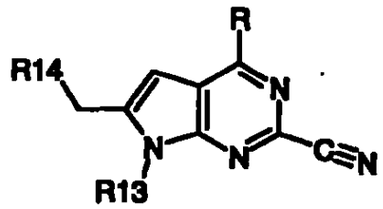
Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "PIRROLO PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICIÓN DE PROTEASAS DE CISTEINA".

Clase: C07D 487/04

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de la fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los significados definidos, que son inhibidores de la catepsina K y encuentran uso farmacéuticamente para el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas en las cuales está involucrada la catepsina K, por ejemplo varios trastornos que incluyen inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis y tumores.



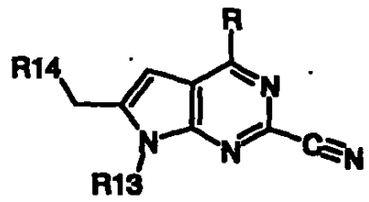
I

PIRROLO PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICION DE PROTEASAS DE CISTEINA

Esta invención se refiere a inhibidores de las cisteína proteasas, en particular a inhibidores de la pirrolo pirimidin nitrilo catepsina K, y a su uso farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones médicas en las cuales se implica la catepsina K.

La catepsina K en un miembro de la familia de las enzimas de cisteína catepsina lisosomales, por ejemplo, catepsinas B, K, L y S que están implicadas en diversos padecimientos incluyendo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, tumores (especialmente invasión de tumores y metástasis de tumor) enfermedad coronaria, aterosclerosis (incluyendo ruptura de placas ateroescleróticas y desestabilización) enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades infecciosas y enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo de transplante).

De conformidad la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.



I

en donde

R es H, -R2, -OR2 o NR1R2,

en donde R1 es H, alquilo inferior o C_3 a C_{10} cicloalquilo, y

R2 es alquilo inferior o C_3 a C_{10} cicloalquilo, y

en donde R1 y R2 son independientemente, opcionalmente substituidos por halo, hidroxi, alcoxi inferior, CN, NO2, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido;

X es =N- o =C(Z)-,

en donde Z es H, -C(O)-NR3R4, -NH-C(O)-R3, -CH_2-NH-C(O)-R3, -C(O)-R3, -S(O)-R3, -$S(O)_2$-R3,-CH_2-C(O)-R3, -CH_2-NR3R4, -R4, -C=C-CH_2-R5, N-heterociclilo, N-heterociclilo-carbonilo, o -C(P)=C(Q)-R4

en donde

P y Q independientemente son H, alquilo inferior o arilo,

R3 es arilo, arilo-alquilo inferior, C_3 -C_{10} cicloalquilo, C_3 -C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior,

R4 es H, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, C_3 -C_{10} cicloalquilo, C_3 -C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior, o

en donde R3 y R4 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un grupo N-heterociclilo,

en donde N-heterociclilo denota un nitrógeno saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene un radical heterocíclico colocado por medio de un átomo de nitrógeno del mismo, que tiene

de 3 a 8 átomos de anillo que contienen opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos heterogéneos adicionales seleccionados de N, NR6, O, S, S(O) o $S(O)_2$ en donde R6 es H u opcionalmente substituido (alquilo inferior, carboxi, acilo (incluyendo alquilo inferior acilo, p. ej., formilo, acetilo o propionilo, o arilo acilo, p. ej., benzoilo), amido, arilo, S(O) o $S(O)_2$), y en donde el N-heterociclilo es opcionalmente fusionado en una estructura bicíclica, p. ej., con un anillo de benceno o piridina, y en donde el N-heterociclilo es opcionalmente unido en una estructura espiro con un cicloalquilo de 3 a 8 miembros o anillo heterocíclico en donde el anillo heterocíclico tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, NR6, O, S, S(O) o $S(O)_2$ en donde R6 es como se define arriba), y

en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 átomos heterogéneos seleccionados de N, NR6, 0, S, S(0) o $S(O)_2$ en donde R6 es como se definió arriba), y

en donde R3 y R4 son independientemente, opcionalmente substituidos por uno o más grupos, p. ej., 1-3 grupos, seleccionados de halo, hidroxi, oxo, alcoxi inferior, CN o NO2, u (opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, arilo, arilo-alquilo inferior, N-heterociclilo o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde la substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi inferior, CN, NO_2, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido)), y

en donde

R5 es arilo, arilo-alquilo inferior, ariloxi, aroilo o N-heterociclilo como se definió arriba, y

en donde R5 es opcionalmente substituido por R7 que representa de 1 a 5 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2 u oxo, u opcionalmente substituido (alcoxi inferior, alquilo inferior, arilo, ariloxi, aroilo, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, o N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba), y

en donde R7 es opcionalmente substituido por desde 1 a 3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, opcionalmente mono- o di- alquilo inferior amino substituido, alquilo inferior carbonilo, alcoxi inferior o alquilamido inferior;

R13 es alquilo inferior, C_3 a C_{10} cicloalquilo o C_3 a C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, todos los cuales son independientemente opcionalmente substituidos por halo, hidroxi, CN, NO_2 u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior-amino substituido; y

R14, es H o (arilo, arilo-W-, arilo-alquilo inferior-W-, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo-W-, N-heterociclilo, o, N-heterociclilo-W- (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba), ftalimida, hidantoina, oxazolidinona, o, 2,6-dioxo-piperazina), en donde –W- es, -O-, -C(O)-, -NH(R6)-, -NH(R6)-C(O)-, -NH(R6)-C(O)-O-, (en donde R6 es como se definió arriba), -S(O)-, $-S(O)_2-$ o -S-,

en donde R14 es opcionalmente substituido por R18 que representa de 1 a 10 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2,

oxo, amido, carbonilo, sulfonamido, alquildioximetileno, o (alcoxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, ariloxi, aroilo, alquilsulfonilo inferior, arisulfonilo, N-heterociclilo, N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se define arriba), heterociclilo o R14 que comprende arilo tiene el arilo fusionado con un anillo que contiene átomo heterogéneo, y

en donde R18 es opcionalmente substituido por R19 que representa de 1 a 4 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, u oxo, u opcionalmente substituido (alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, C_3-C_{10} cicloalquilo, alcoxicarbonilo inferior, haloalquilo inferior, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, arilo, arriloxi, aroilo (p.ej., benzoilo), acilo (p.ej., alquilcarbonilo inferior), alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo o N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba),

en donde R19 es opcionalmente substituido por desde 1 a 4 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, oxo, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, alquilo inferior o alcoxi inferior;

Anteriormente y en otras partes de la presente descripción, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

Halo o halógeno denota I, Br, Cl o F.

El término "inferior" referido aquí y posteriormente en conjunto

con radicales orgánicos o compuestos, define respectivamente ramificados o no ramificados, con hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 5 y ventajosamente uno, dos o tres átomos de carbono. Un grupo alquilo inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1-5 átomos de carbono. Alquilo inferior representa por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario o neopentilo (2,2-dimetilpropilo).

Alquilo inferior halo-substituido es C_1-C_7 alquilo inferior substituido por hasta 6 halo átomos.

Un grupo alcoxi inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Alcoxi inferior representa por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o butoxi terciario.

Un grupo alqueno, alquenilo o alqueniloxi inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 2 hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente 2-4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Alqueno inferior, alquenilo inferior o alqueniloxi inferior representa por ejemplo, vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo y los equivalentes oxi de los mismos.

Un grupo alquino, alquinilo o alquiniloxi inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 2 hasta 7 átomos de carbono, preferiblemente 2-4 átomos de carbono y contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquino inferior o alquinilo representa por

ejemplo etinilo, prop-1-inilo, propargilo, butinilo, isopropinilo o isobutinilo y los equivalentes oxi de los mismos.

En la presente descripción, los substituyentes que contienen oxígeno, por ejemplo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbonilo, etc., abarcan a sus homólogos que contienen azufre, por ejemplo, tioalcoxi, tioalqueniloxi, tioalquiniloxi, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido, etc.

Arilo representa carbocíclico o arilo heterocíclico.

Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, por ejemplo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-substituido por uno, dos o tres radicales seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, hidroxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilendioxi inferior y oxi-C_2-C_3-alquileno y otros substituyentes, por ejemplo, como se describen en los ejemplos; o 1- ó 2-naftilo; o 1- ó 2-fenantrenilo. Alquilendioxi inferior es un substituyente divalente colocado a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, p. ej., metilendioxi o etilendioxi. Oxi-C_2-C_3-alquileno es también un substituyente divalente colocado a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, p.ej., oxietileno o oxipropileno. Un ejemplo de oxi-C_2-C_3-alquileno-fenilo es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

Se prefiere como arilo carbocíclico a, naftilo, fenilo o fenilo opcionalmente substituido, por ejemplo, como se describe en los ejemplos, p.ej., mono- o disubstituido por alcoxi inferior, fenilo, halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo.

Arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o

bicíclico, por ejemplo piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de los radicales substituidos, especialmente mono- o di-substituidos como se definió anteriormente.

Preferiblemente, arilo heterocíclico es piridilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquiera de los radicales substituidos, especialmente mono- o di-substituidos como se definió anteriormente.

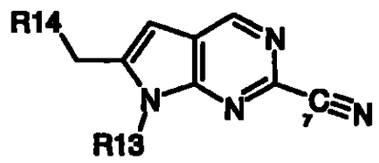
Cicloalquilo representa un hidrocarburo saturado cíclico opcionalmente substituido por alquilo inferior que contiene de 3 a 10 carbonos en el anillo y es ventajosamente ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo opcionalmente substituidos por alquilo inferior.

N-heterociclilo es como se definió arriba. Los substituyentes N-heterocíclicos preferidos son pirrolidina, pirrol, diazol, triazol, tetrazol, imidazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina, triazina, piperidina, piperazina, morfolina, ftalimida, hidantoína, oxazolidinona o 2,6-dioxo-piperazina opcionalmente substituidos y, por ejemplo, como se describen de aquí en adelante en los ejemplos.

Preferiblemente R es H

Así, en una modalidad preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula II o una sal o éster farmacéuticamente

aceptable del mismo



II

en donde R13 y R14 son como se definió arriba.

Preferiblemente R13 es alquilo inferior, p.ej., C_1-C_8 alquilo de cadena recta o más preferiblemente de cadena ramificada, p.ej., especialmente 2-etilbutilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo; o C_3-C_8 cicloalquilo, especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o C_3-C_8 cicloalquilo-alquilo inferior, por ejemplo. C_3-C_8 cicloalquilmetilo.

Preferiblemente R14 es opcionalmente substituido (arilo, arilo-W-, arilo-alquilo inferior-W-, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_8 cicloalquilo-W- o N-heterociclilo o N-heterociclilo-W- (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba), ftalimida, hidantoina, oxazolidinona, o 2,6-dioxo- piperazina.

-W- es preferiblemente -0-, -NH(R27)-, (en donde R27 es H o alquilo inferior), -S- o - $S(0)_2$-

R14 como ariloxi es preferiblemente opcionalmente substituido (fenoxi, metilendioxifenoxi, 3,4(2-oxa-l,3-imidazo) fenoxi, 3,4(2-oxo-1-tio-3-dihidrofuran)fenoxi, piridiloxi, piraziniloxi, benzopiraziniloxi, quinazoliniloxi o pirimidiniloxi).

R14 como ariloxi es preferiblemente opcionalmente substituido

por halo, hidroxi, alquilo inferior, N-heterociclilo-alquilo inferior, y trifluorometilo.

Ejemplos de R14 como ariloxi son piridin-4-iloxi, 6-cloropiridin-3-iloxi, 6-metilopiridin-3-iloxi, 3-cloropiridin-4-iloxi, 2-cloropiridin-4-iloxi, piridin-3-iloxi, 3-metilopiridin-4-iloxi, 2-hidroxipiridin-4-iloxi, 5-cloropiridin-3-iloxi, 4-imidazolmetilo-piridin-3-iloxi, 6-hidroxipiridazin-3-iloxi, 6-metoxipiridazin-3-iloxi, 2-difluorometilopiridin-4-iloxi, 2-trifluorometilopiridin-4-iloxi, 3,4(2-oxa-l,3-imidazo)fenoxi, 3,4-metilendioxi-fenoxi, 3-trifluorometilofenoxi, 3,4(2-oxo-1-tio-3-dihidrofuran)fenoxi, 3-cloro-quinolin-6-iloxi, 4-(4-acetilo-piperazin-1-il)fenoxi, 4-(4-metilo-piperazin-1-ilmetilo)-fenoxi, 4,5-benzo-2-metilo-pirimidin-4-iloxi, 6-cloro-pirimidin-4-iloxi, 6-(4-metilo-piperazin-1-ilo)-pirimidin-4-iloxi y 6-morfolin-4-ilo-pirimidin-4-iloxi.

R14 como arilo-alcoxi inferior es, por ejemplo, piridinilo-alquilo inferior, p.ej., piridin-4-ilmetoxi.

R14 como arilamina es preferiblemente (feniloamino, piridiloamino o pirimidiniloamino) opcionalmente substituido.

R14 como arilamina es preferiblemente opcionalmente substituido por halo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

R14 como N-heterociclilo-alquilamina inferior por ejemplo, piperidilo-alquilo inferior, p.ej., piperidiloetilamino.

R14 como arilocarbonilamino es por ejemplo, benzamida, p.ej., 4-fluorobenzamida.

Ejemplos de R14 como arilamina, N-heterociclilo- alquilamina inferior y arilcarbonilamino son: (4-clorofenilo)-metilo-amino, 6-

cloropiridin-3-iloamino, 6-metoxipiridin-3-iloamino, 5-metilopiridin-4-iloamino, piperidin-1-iloamino, 4-cloropirimidin-2-iloamino o 4-fluorobenzamido.

R14 como arilsulfanilo es preferiblemente (fenilo, piridinilo, triazolilo o tioimidazolilo) opcionalmente substituido, p.ej., piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, triazol-3-ilo o tioimidazol-2-ilo.

R14 como cicloalquilsulfanilo es preferiblemente C_3-C_8 cicloalquilo, opcionalmente substituido p.ej., ciclopentilsulfanilo o ciclohexilsufanilo.

R14 como cicloalquilsulfonilo es preferiblemente C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente substituido, p.ej., ciclopentilsulfonilo o ciclohexilsulfonilo.

R14 como N-heterociclilo es preferiblemente (N-heterociclilo aromático o N-heterociclilo alifático) opcionalmente substituido (en donde N-heterociclilo es como se definió anteriormente).

R14 como N-heterociclilo aromático es preferiblemente (imidazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, benztriazolilo, dihidrosulfonazolilo, benz-dihidrosulfonazolilo o tetrazolilo) opcionalmente substituido.

R14 como N-heterociclilo aromático es preferiblemnte opcionalmente substituidos por desde 1-3 substituyentes seleccionados de halo, alquilo inferior, ciano, nitro, arilo (p.ej., fenilo, piridinilo o pirimidinilo), amino arilo (p.ej., fenilo, piridinilo o pirimidinilo), arilo-alquilo inferior (p.ej.,fenilo, piridinilo o pirimidinilo), carbonilamino, N-heterociclilo-alquilo inferior-

carbonilamino, hidroxi-alquilo inferior-arilo, haloarilo o N-heterociclilo-alquilo inferior-arilo.

Ejemplos de R14 como N-heterociclilo aromático son: imidazol-1-ilo, 4,5-dicloroimidazol-1-ilo, 2-metiloimidazol-1-ilo, 4,5-dicianoimidazol-1-ilo, 2-etilimidazol-1-ilo, 2-fenilimidazol-1-ilo, 2,4,5-tricloroimidazol-1-ilo, 4,5- di(carbonilamino)imidazol-1-ilo, 2-propilimidazol-1-ilo, 4,5-dimetilimidazol-1-ilo, 4,5-benzotriazol-1-ilo, 3,4-benzo-2-dioxo-2S, 1N-dihidrotiazolilo, 3-nitro-[1,2,4]triazol-l -ilo, 3,5-dibromo-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-nitro-5-bromo-[1,2,4]triazol-1-ilo, 4-nitroimidazol-1 -ilo, [l,2,3]triazol-2-ilo, [l,2,3]triazol-1-ilo, 4-metilo-[l,2]imidazol-1-ilo, 3-amino-[l,2,4]triazol-lilo, 3-(2-piperidin-1-iloamido)-[l,2,4]triazol-lilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, 5-pirimidiniltetrazol-2-ilo, 5-pirimidiniltetrazol-1-ilo, 5-(4-hidroximetil-fenil)tetrazol-2-ilo, 5-(3-fluorofenil)tetrazol-2-ilo, 5-piridin-4-il-tetrazol-2-ilo, 5-piridin-3-il-tetrazol-2-ilo, 5-(piridin-4-ilmetilo)-tetrazol-2-ilo, 5-(piperidin-1-ilmetilo)-tetrazol-2-ilo, 5-piperidin-1-il-tetrazol-2-ilo, 5-pirrolidin-1-il-tetrazol-2-ilo, 5-(4-piperidin-1-ilfenilo)-tetrazol-2-ilo, 5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo)-tetrazol-2-ilo y 5-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo-fenilo)-tetrazol-2-ilo.

R14 como N-heterociclilo alifático es preferiblemente (piperidinilo [preferiblemente piperidin-1-ilo], piperidinilo parcialmente insaturado, p.ej., piperid-3,4-en-1-ilo, piperazinilo [preferiblemente piperazin-1-ilo] o morfolinilo, p.ej., 1,1-dioxo-1□^{6}-tiomorfolinilo) opcionalmente substituido.

R14 como N-heterociclilo alifático es preferiblemente

opcionalmente substituidos por desde 1-3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, amino, oxo C_3-C_{10} cicloalquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo-amino, halo-alquilo inferior, arilo, halo-arilo, nitro-arilo, alquilo inferior arilo, alcoxi inferior-arilo, halo, nitro-arilo, alquilo inferior, nitro-arilo, halo-alquilo inferior, nitro-arilo, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, nitro-arilo, alquilo inferior, halo-arilo, arilo-alquenilo inferior, alquilcarbonilo inferior arilo, alquilcarbonilo inferior, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo inferior, (arilo-alcoxicarbamoilo inferior)-alquilo inferior, (alcoxicarbamoilo inferior)-alquilo inferior, carboxamidinilo, halo-arilo-alquilo inferior, arilo-alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonamido-arilo, halo-alquilo inferior-sulfonamido-arilo, halo-alcoxi inferior-arilo, halo-alquilo inferior-arilo, ariloaminocarbonilo, amino-arilcarbonilo-N-heterociclilo, N-heterociclilo, alquilo inferior-N-heterociclilo, N-heterociclilo-alquilo inferior-amino, (en donde N-heterociclilo es como se definió anteriormente)

Ejemplos de R14 como N-heterociclilo alifático son: 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-clorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1 -ilo, 4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-prop-2,3-en-1-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-metilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-clorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2,3-dimetilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2,4-difluorofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-cianofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-metilfenilo)-piperazin-1-ilo, 4-(2-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-(4-

metilcarbonilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 4-etil-piperazin-1-ilo, 4-metilcarbonil-piperazin-1-ilo, 4-piridin-4-il-piperazin-1-ilo, 4-t.butoxicarbonil-piperazin-1-ilo, 4-benzoxicarbamoilmetil-piperazin-1-ilo, 4-tiazol-1-il-piperazin-1-ilo, 4-pirazin-2-il-piperazin-1-ilo, 4-(3-cloropirazin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-cloro-4-nitro-fenil-piperazin-1-ilo, 4-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-metilo-4-nitro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-trifluorometil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(2-fluoro-4-metilo-fenilo)-piperazin-1-ilo, 4-(2-metil-4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-carboxamidino-piperazin-1-ilo, 4-(4-fluorobencil)-piperazin-1-ilo, 4-(2,4-difluorobencil)-piperazin-1-ilo, 4-(2,4,5-trifluorobencil)-piperazin-1-ilo, 4-butiril-piperazin-1-ilo, 4-propirilo-piperazin-1-ilo, 4-imidazol-4-il-piperazin-1-ilo, 4-(4-metilosulfoamidofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-etilsulfoamidofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-2,2,2-trifluoroetilsulfoamidofenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-metilsulfoamido-2-metil-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-metilsulfoamido-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-metilsulfoamido-2-cloro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-metilsulfoamido-2-trifluorometilo-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-etilsulfoamido-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-trifluorometoxifenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2,4-dimetoxifenil)-piperazin-1-ilo, 4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-(2,6-dimetilfenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-etoxifenil)-piperazin-1-ilo, 4-(4-etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il, 4-(4[2-hidroxi-etoxi-2-fluoro-

fenil)-piperazin-1-ilo, 4-ciclopentilo-piperazin-1-ilo, 4-etoxietilo-piperazin-1-ilo, 4-metoxietilo-piperazin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, 4-oxo-piperidin-1-ilo, 4-1,2-9,10 tetrahidro-isoquinolin-1-ilo, 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4(4-clorofenil)-piperidin-1-ilo, 4(4-clorofenil)-piperidin-1-ilo, 4-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperidin-1-ilo, 4-hidroximino-piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-(3-imidazol-1-il-propilamino)-piperidin-1-ilo, 4-ciclopropilamino-piperidin-1-ilo, 4-fenilamido-piperidin-1-ilo, triazol-2-il amido-piperidin-1-ilo, 4-(4-(3-amino)-imidazol-1-ilcarbonilpiperazidin-1-il-piperidin-1-ilo, 4-(4-metilpiperazidin-1-il)-piperidin-1-ilo, 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo o 1,1-dioxo-1λ^6tiomorfolin-4-ilo.

R14 puede ser tiofenilo opcionalmente substituido, p.ej., tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo.

R14 como arilo carbocíclico es preferiblemente (fenilo o naftilenilo) opcionalmente substituido, preferiblemente fenilo),

R14 como arilo carbocíclico es preferiblemente opcionalmente substituido por desde 1-4 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, amino, oxo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, sulfonamido, alquilo inferior sulfonamido, alquenilo inferior sulfonamido, alcoxi inferior-alquilo inferior sulfonamido, halo-alquilo inferior sulfonamido, arilsulfonamido, halo-arilsulfonamido, di-alquilo inferior arilsulfonamido, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior carbonilamino, carboxi inferior-alquilcarbonilamino, arilo-alquilo inferior succinimido, alcoxi inferior-carbonilamino, di-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior carbonilo, di-alquilamino

inferior-alquilo inferior, di-alquilamino inferior-alquilamino inferior-alquilo inferior, di-alcoxi inferior-alquilamino inferior-alquilo inferior, C_3-C_{10} cicloalquilo, metilen-l,2-dioxietileno, N-heterociclilo, N-heterociclilo-carbonilo, N-heterociclilo-alquilo inferior, N-heterociclilo-amino, hidroxi-alquilo inferior-N-heterociclilo-alquilo inferior, N-heterociclilo- alquilo inferior amino-alquilo inferior, alquilo inferior-N-heterociclilo, alquilo inferior-N-heterociclilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-N-heterociclilo, (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba).

Ejemplos de R14 como arilo carbocíclico son: fenilo, naftalen-2-ilo, 4-(1,2-dioxietilometilen)-fen-1-ilo, 3,4-dioxietilfen-1-ilo, 4-clorofenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-morfolin-1-il-fenilo, 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilo)-fenilo, 4-(4-(2-metoxietilo)-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-metilcarbonilo-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-t.butoxicarbonilil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-etilsulfonil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-metilTAB006?l-il)-fenilo, 4-hidroximetilfenilo, 4-bromometilfenilo, 4-(dietilaminometilo)-fenilo, 4-(2,2-dimetoxi)-etilaminofenilo, 4-(4-metil-piperazin-1 -ilmetilo)-fenilo, 4-(morfolin-1-il-metil)-fenilo, 4-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)-metilofenilo, 4-(4-(2,2- dietilaminoetilamino)-piperazin-1-ilmetilo)-fenilo, 4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-(1,1-etilo-(2,2-dietilaminoetilo)-amino)-piperazin-1-il)-metilfenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-n-propiloxi-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4- metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-n-butilfenilo, 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo, 4-(4-morfolin-1-ilmetil)-fenilo, 4-(4-

metilcarbonil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo, 4-(imidazol-1-ilmetil)-fenilo, 4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilo-fenilo, 4-(morfolin-4-carbonil)-fenilo, 4-dimetilaminocarbonilfenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonilo)-fenilo, 4-(morfolin-4-aminocarbonil)-fenilo, 4-metilsulfonamido-fenilo, 4-t-butoxi-carbonilamino-fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-aminofenilo, 4-pirrol-1-ilfenilo, 4-n-butilsulfonamidofenilo, 4-isopropilsulfonamidofenilo, 4-(4-clorofenilsulfonamido)-fenilo, 4-(1,2-dimetilimidazol-4-ilsulfonamido)-fenilo, 4-(dimetilaminosulfonamido)-fenilo, 4-etilsulfonamidofenilo, 4-n-propilsulfonamidofenilo, 4-(prop-2-en-1-ilsulfonamido)-fenilo, 4-(2-metoxietilsulfonamido)-fenilo, 4-(3-cloro-n-prop-1-ilsulfonamido)-fenilo, 4-(1-metilimidazol-4-ilsulfonamido)-fenilo, 4-(aminosulfonamido)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroet-1-ilsulfonamido)-fenilo, 4-(N-metil-metansulfonamido)-fenilo, 4-(metilcarbonilamino)-fenilo, 4-(n-butilcarbonilamino)-fenilo, 4-(2-carboxiet-1-ilcarbonilamino)-fenilo, 4-(4-bencil-succinamo-1-il)-fenilo,

R14 como ftalimida, hidantoína, oxazolidinona o 2,6-dioxo-piperazina es preferiblemente opcionalmente substituido (isoindolilo, p.ej., isoindol-2-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 3,4-benzo-2,6-dioxo-isopiperazin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2,5-dioxo-oxazolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-ilo, 2,5-dioxo-tiazolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-4,5-dihidro-lH-pirimidin-1-ilo, 2-oxo-morfolino[5,6-?]piridin-?-ilo, l,4-dioxo-3,4-dihidro-lH-ftalazinilo, 2,4,8,8-tetraoxo-1-oxa-8λ^6-tia-3-aza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo o 2,4-dioxo-l,3,8-triaza-

espiro[4,5]dec-3-ilo.

R14 como ftalimida, hidantoina, oxazolidinona o 2,6-dioxo-piperazina es preferiblemente opcionalmente substituido por desde 1-8 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, nitro, ciano, amino, oxo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, C_3-C_{10} cicloalquilo, C_3-C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, halo-arilo-alquilo inferior, halo-arilooxi-alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-carbonilo, alcoxi inferior-carbonilo, sulfonamido, alquilo inferior sulfonamido, alquenilo inferior sulfonamido, alcoxi inferior-alquilo inferior sulfonamido, halo-alquilo inferior sulfonamido, arilsulfonamido, N-heterociclilo-arilo-alquilo inferior o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se definió anteriormente).

Ejemplos de R14 como ftalimida, hidantoina, oxazolidinona o 2,6-dioxo-piperazina son: 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2,5-dioxo-3-metil-imidazol-1-ilo, 2,5-dioxo-4,4-dimetil-oxazol-1-ilo, 6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 2,5-dioxo-3N,4,4-trimetil-imidazol-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazol-1-ilo, 2,6-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirimidin-1-ilo, 2,5-dioxo-tiazolidin-1-ilo, 2,5-dioxo-oxazolidin-1-ilo, 6-bromo-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 4,4-dietilo-2,5-dioxo-oxazolidin-1-ilo, 4,4-dimetilo-2;5-dioxo-oxazolidin-1-ilo, 6-metilsulfonamido-1,3-dioxo-1,3-dihidro- isoindol-2-ilo, 3-metil-1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-ilo, 3-(4-clorobencil)-

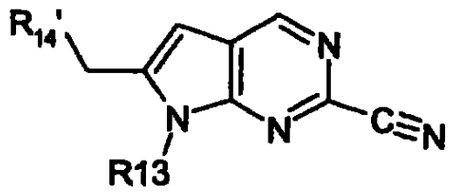
2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(4-clorobencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(2-clorobencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-il, 3-(2,4-diclorobencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -ilo, 3-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-2,5-dioxo-imidazolidln-1-ilo, 3-(4-fluoropiridin-3-ilmetil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(2-fluorobencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(6-fluoropiridin-2-ilmetilo)-2,6-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirimidin-1-ilo, 3-(2-pirrolidin-1-iletil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(4-fluoropiridin-3-ilmetil)-2,6-dioxo-4,5-dihidro-lH-pirimidin-1-ilo, 3-(2.4-difluorobencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(2.4-difluorobencil)-2,6-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirimidin-1-ilo, 3- pirazin-2-ilo-2,5-dioxo-imidazolidin-1 ilo, 3-(4-clorobencil)-2,6-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirimidin-1-ilo, 3-(2-metoxietil)-2,6-dioxo-4,5-dihidro-lH-pirimidin-1-ilo, 3-(2- metoxietil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(4-clorobencil)-4-isopropilo-2,5-dioxo-imidazolidin-1 -ilo, 3-(4-clorobencil)-4-metil-2,5-dioxo-Imidazolidin-1-ilo, 3-(4-(4-metilopiperazin-1- il)bencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 3-(4-piperidin-1-ilbencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2,4,8,8-tetraoxo-1-oxa-8□^{6}-tia-3-aza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza- espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-etil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-n-propil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-(3,3,3-trifluoro-n-propil)-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-isobutil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-ciclopropilmetilo-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-

espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-n-butil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-metilsulfonilo-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-metilcarbonilo-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 1-metil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-n-propil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 1-metil-8-ciclopropilmetil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-ciclobutilmetilo-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-ciclohexilometil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-prop-2-inilo-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-(2,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-(2-etoxietil)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 1-metilo-8-(2-(2-etoxi)-etoximetil)-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-(2-metoxietilo)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-(2-(2-metoxi)-etoxietil)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 1-metil-8-butilsulfonilo-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, l-metil-8-butilcarbonilo-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-n-propil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-n-butil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-(3,3,3-trifluoropropil)-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-isobutil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 8-pirimidin-2-il-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-3-ilo, 4-t-butoxicarbonil-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 4-fenilsulfanilo-2,6-dioxo-piperazin--ilo, 4-(4-fluorobencil)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 4-(2-etoxietilo)-2,6-dioxo-

piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxietilo)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 4-propargilo-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 4-(butan-1-sulfonilo)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilo-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 4-(4-clorofenoximetilcarbonilo)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilo y 4-(4-fluorofenilo)-2,6-dioxo-piperazin-1 -ilo.

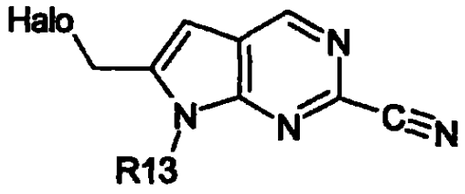
Los compuestos particularmente preferidos de la invención, son los compuestos de los ejemplos

Compuestos de fórmula V' o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos



V'

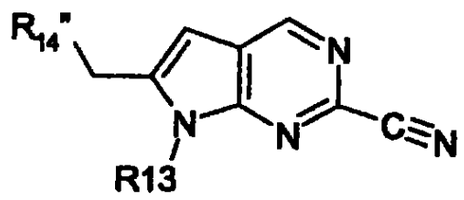
en donde R13 es como se define arriba y R14' es como se define arriba para R14, excepto de que R14' no es un arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, se puede preparar por el acoplamiento de un precursor halo de fórmula XI



XI

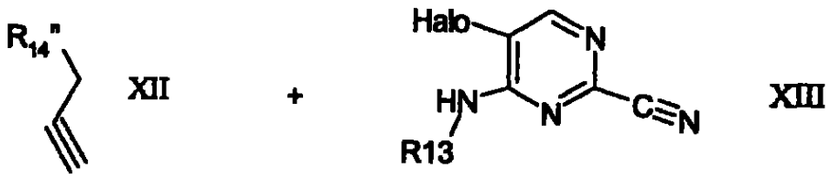
R13 es como se define arriba y halo es preferiblemente bromo, con un precursor R14'.

Los compuestos de fórmula V'' o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos



V"

en donde R13 es como se define arriba y R14" es opcionalmente sustituido (arilo carbocíclico o azol) se puede preparar al ciclizar un aril-1-prop-2-ino, carbocíclico correspondiente, o azol-1-prop-2-ino de fórmula XII con un precursor de 5-halo-pirimidina-2-carbonitrilo de fórmula XIII



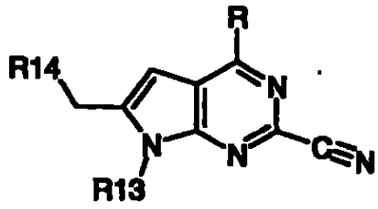
en donde halo es preferiblemente Br, y R13 y R14" son como se definen arriba.

Las reacciones anteriores de acoplamiento y ciclización se pueden llevar a cabo bajo diversas condiciones y en presencia de solventes y otros reactivos como se requiera, incluyendo catalizadores y cofactores como se conocen en el arte y por ejemplo, como se describen de aquí en adelante en los ejemplos.

Los materiales de partida se pueden preparar, y los productos acoplados y ciclizados se pueden convertir en otros compuestos de fórmula V y sales y ésteres de los mismos usando métodos y procedimientos conocidos en la técnica y como se

describen de aquí en adelante en los ejemplos.

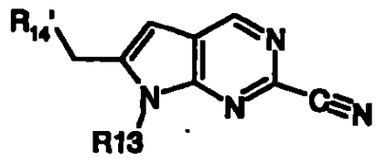
De esta manera, la presente invención proporciona además procesos para la preparación de compuestos de fórmula I



I

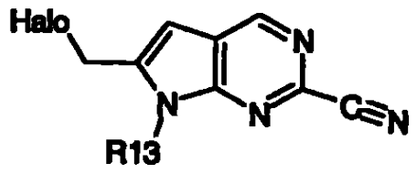
como se definen en la presente que comprenden:

i) para la preparación de compuestos de fórmula V' o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos



V'

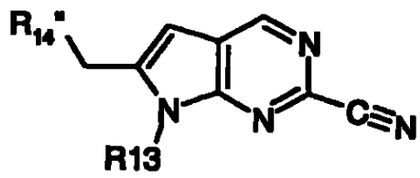
en donde R13 es como se define arriba y R14' es como se define arriba para R14, excepto que R14' no es un arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, acoplado a un precursor halo de fórmula XI



XI

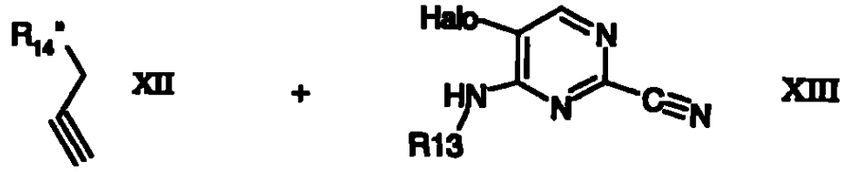
en donde R13 es como se define arriba y halo es preferiblemente bromo, con un precursor R14';

ii) para la preparación de compuestos de fórmula V'' o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos



V''

en donde R13 es como se define arriba y R14'' (es un arilo carbocíclico o azol) opcionalmente sustituido, que cicliza un aril-1-prop-2-ino carboxiclico, correspondiente o un azol-1-prop-2-ino de fórmula XII con un precursor de 5-halo-pirimidina-2-carbonitrilo de fórmula XIII



en donde halo es preferiblemente Br, y R13 y R14'' son como se definen arriba y de ahí en adelantes si se desea, convertir el producto obtenido en un compuesto adicional de fórmula I, o en una sal o éster del mismo.

Los compuestos de la invención se obtienen en forma libre o como una sal de los mismos si los grupos formadores de sal están presentes.

Los compuestos de la invención que tienen grupos básicos se pueden convertir en sales de adición ácidas especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácidos minerales por ejemplo, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos u orgánicos tales como ácidos (C_1-C_4)alcanocarboxílico por ejemplo, están substituidos o no sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados por ejemplo ácido oxálico, succínico, maleico, o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico láctico,

málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico, o glutámico o con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos (C_1-C_4)-alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metansulfónico) o ácidos aril sulfónicos que están sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, halógeno). Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metansulfónico y ácido maleico.

En vista de la relación cercana entre los compuestos y los compuestos en formas de sus sales, cuando se refiere un compuesto en este contexto, también se pretende una sal correspondiente, con tal de que tal sea posible o adecuado bajo las circunstancias.

Los compuestos incluyendo sus sales, se pueden también obtener en forma de sus hidratos o incluir otros solventes usados para su cristalización.

Los compuestos de la invención muestran propiedades farmacológicas valiosas en mamíferos y son particularmente útiles como inhibidores de la catepsina K.

Los efectos inhibidores de la catepsina K del compuesto de la invención, se pueden demostrar in vitro al medir la inhibición de por ejemplo, la catepsina K humana recombinante.

El ensayo in vitro se lleva a cabo como sigue:

Para catepsina K:

El ensayo se lleva a cabo en placas de microtitulación de 96 pozos a temperatura ambiente usando catepsina K humana recombinante. La inhibición de la catepsina K se ensaya a enzimas constantes (0.16 nM y concentración de sustrato (54 mM Z-Phe-Arg-

AMCA - Peptide Institute Inc. Osaka, Japón) en solución amortigùadora de fosfato de sodio en 100 mM, pH 7.0, que contiene ditiotreitol 2 mM, Tween 80 20 mM y EDTA 1mM. La catepsina K se preincuba con los inhibidores por 30 minutos, y la reacción se inicia por la adición de sustratos. Después de 30 minutos de incubación se detiene la reacción por la adición de E-64(2 mM), y se lee la intensidad de fluorescencia en un lector de placas y pozo a longitudes de onda de excitación de emisión de 360 y 460 nm, respectivamente. Los compuestos de la invención tienen típicamente IC_{50}s para la inhibición de la catepsina K humana o menos de alrededor de 100 mM hasta alrededor de 1 nM o menos, preferiblemente de alrededor de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor 0.5 nM. Así por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 6-15 y 7-45 tienen IC_{50}s para la inhibición de la catepsina K humana 1 nM y 0.6 nM respectivamente.

En vista de su actividad como inhibidores de la catepsina K, los compuestos de la invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes para el tratamiento y profilaxis de enfermedades y condiciones médicas que involucran niveles elevados de la catepsina K. Tales enfermedades incluyen enfermedades que involucran organismos tales como pneumocystis carinii, trypsanoma cruzi, trypsanoma brucei, crithidia fusiculata, así como enfermedades de parásitos tales como esquistosomiasis y malaria, tumores (invasión de tumores y metástasis de tumores), y otras enfermedades tal como la leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amitrofia y

enfermedades similares.

La catepsina K, se ha implicado en enfermedades de pérdida excesiva de hueso, y así los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y profilaxis de tales enfermedades, incluyendo osteoporosis, enfermedades gingivales como gingivitis y periodontitis, enfermedad de Paget, hipercalcemia de malignidades, por ejemplo, hipercalcemia inducida por tumores y enfermedad metabólica del hueso. También los compuestos de la invención pueden ser de uso para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de cartílagos excesivos o degradación de matriz, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide así como ciertas enfermedades neoplásticas que involucran la expresión de altos niveles de enzimas proteolíticas y degradación de matriz.

Los compuestos de la invención, también están indicados para prevenir o tratar enfermedades coronarias, ateroesclerosis (incluyendo ruptura de placas ateroscleróticas y desestabilización), enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias y enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo rechazo de transplante).

Los compuestos de la invención están particularmente indicados par evitar o tratar osteoporosis de diversas génesis (por ejemplo, juvenil, de la menopausia, posterior a la menopausia, post-traumática, provocada por edad avanzada o por terapia de corticosteroides o inactividad).

Los efectos benéficos se evalúan en pruebas farmacológicas in

vitro e in vivo generalmente conocidas en la técnica como se ilustran en la presente.

Las propiedades antes citadas se demuestran en pruebas in vitro e in vivo usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratas, ratones, perros, conejos, monos u órganos y tejidos aislados, así como preparaciones de enzimas de mamíferos, ya sea naturales o preparadas por ejemplo, por tecnología recombinante. Los compuestos de la invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones o suspensiones acuosas, e in vivo, ya sea enteral o parenteralmente, ventajosamente, oralmente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa, o como una cápsula sólida o formulación de tabletas. La dosis in vitro puede estar entre concentraciones de alrededor de 10^{-6} molar y 10^{-9} molar. La dosis in vivo puede estar dependiendo de la vía de administración entre 0.1 y 100 mg/kg.

La eficacia antiartrítica de los compuestos de la invención para el tratamiento de la artritis reumatoide, se puede determinar usando modelos tales como o similares al modelo de rata de la artritis adyuvante, como se describe previamente (R.E. Esser, et al. J. Rheumatology, 1993, 20, 1176.)

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la osteoartritis se puede determinar usando modelos tales como o similares al modelo de menisectomía lateral parcial de conejo como se describe previamente (Colombo et al. Arth. Rheum. 1993 26, 875-886). La eficacia de los compuestos en el modelo se

puede cuantificar usando métodos de registro histológico como se describen previamente (O'Byrnet et al. Inflamm Res 1995, 44, S117-S118).

La eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la osteoporosis se puede determinar usando un modelo animal tal como la rata extirpada de los ovarios u otras especies similares, por ejemplo, conejo o mono, en los cuales se administran compuestos de prueba al animal y se mide la presencia de marcadores para la resorción del hueso en la orina o en el suero (por ejemplo, como se describe en Osteoporos Int (1997) 7:539-543).

De esta manera en aspectos adicionales la invención proporciona:

Un compuesto de la invención para su uso como un producto farmacéutico;

una composición farmacéutica que comprende un comprende un compuesto de la invención como un ingrediente activo;

un método para el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o condición médica en la cual está implicada la catepsina K, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al paciente, y

el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica en la cual se implica la catepsina K.

La presente invención se refiere a métodos para usar compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente

aceptables, o composiciones farmacéuticas de los mismos en mamíferos para inhibir la catepsina K y para el tratamiento de condiciones dependientes de la catepsina K tales como condiciones dependientes de la catepsina K descritas en la presente, por ejemplo, inflamación, osteoporosis, artritis reumatoide y osteoartritis.

Particularmente la presente invención se refiere a un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina K en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo una cantidad inhibidora efectiva de catepsina K en un compuesto de la invención.

Más específicamente se refiere tal a métodos para el tratamiento de osteoporosis, artritis reumatoide, o artritis o inflamación (y otras enfermedades como se identifican arriba) en mamíferos que comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo una cantidad correspondiente efectiva de un compuesto de la invención.

Los siguientes ejemplos se pretende que ilustren la invención y no se constituyen como limitaciones en la misma. Se dan las temperaturas en grados centígrados. Si no se mencionan de otra manera, todas la evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente en alrededor de 15 y 100 mm Hg (=20-133 mbarias). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma por métodos estándar analíticos, por ejemplo, micro análisis y características espectroscópicas (por

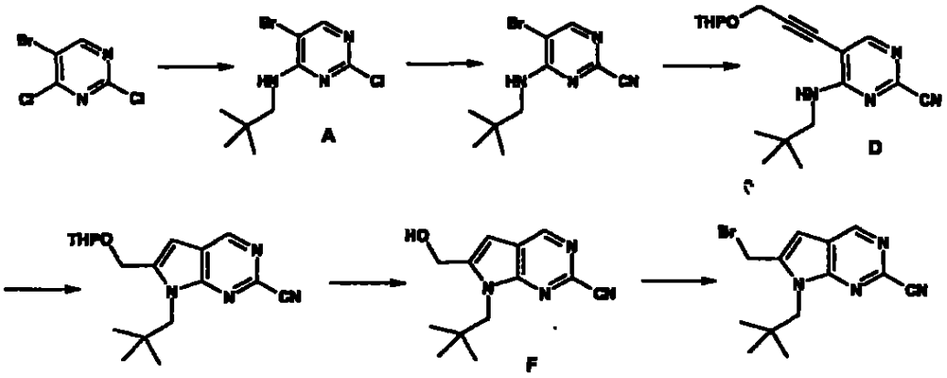
ejemplo, MS, IR, NMR). Las abreviaturas que se usan son aquellas convencionales en la técnica.

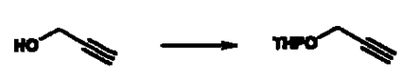
EJEMPLOS

El ejemplo 1 describe la preparación de derivados de 6-bromometil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo que son intermediarios clave para la preparación de compuestos de fórmula V.

Ejemplo 1-1.

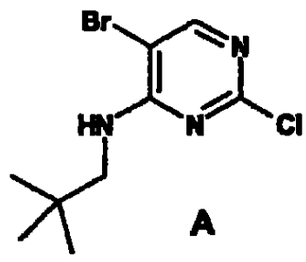
6-Bromometil-7-neopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo





C

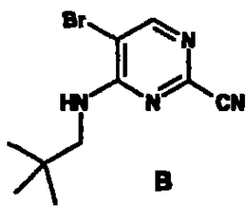
A) 5-Bromo-2-cloro-4-(neopentil)aminopirimidina(A)



A

Se agrega neopentilamina (30 ml, 0.255 mol) gota a gota a 0°C durante 20 minutos a una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (29.17 g, 0.128 mol) en MeOH (230 ml). Después de agitar por 20 minutos a 0°C, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, se agita por 3 h, se evapora. El residuo se suspende en 300 ml de EtOAc, se lava con una solución de NaHCO3 acuosa saturada (80 ml) y salmuera (80 ml), se seca (MgSO4), y se evapora. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice (800 g de gel de sílice; hexano/EtOAc 5:1) para dar el producto (A) (32.64 g, 92%). Cristales blancos. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.00 (s), 3.36 (d, J= 8.0), 5.52-5.61 (br. s), 8.12 (s). Rf 0.48 (hexano/EtOAc 5:1).

B) 5-Bromo-2-clano-4-(neopentil)aminopirimidina(B)

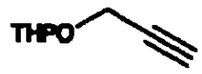


B

A temperatura ambiente, se agrega a un solución acuosa (26 ml) de NaCN (8.610 g, 0.176 mol) sucesivamente DMSO (33 ml), DABCO (4.395 g, 39.2 mmol), y una solución de A (32.59 g, 0.117 mol) en DMSO (200 ml). La mezcla se agita por 2 h a 60°C, se vacía en agua con hielo (ca. 750 ml), se extrae (2 x 200 ml de EtOAc, y 2 x 200 ml de Et_2O), y se seca ($MgSO_4$). La capa orgánica se trata con SiO_2 (90 g), se evapora y el residuo se cromatografía en una

columna de gel de sílice. (850 g de gel de sílice; hexano/EtOAc 4:1) para dar el producto (B) (28.95 g, 92%). Sólido amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (1.00 (s), 3.38 (d, J= 8.0), 5.14 - 5.29 (br, s), 8.30 (s), Rf O.43 (hexano/EtOAc 4:1).

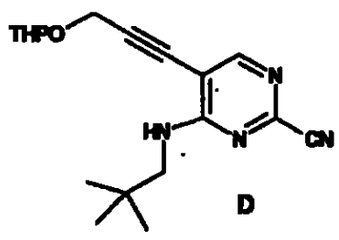
□C) Propargil (tetrahidro-2H-piran-2-il) éter (C)



C

Se agrega a 0°C, 3,4-dihidro-2H-pirano (173 ml, 1.90 mol) durante 10 minutos a una solución de alcohol de propargilo (88.49 g, 1.58 mol) y TsOH(H2O (16.08 g, 84.53 mmol) en CH2C12 (880 ml). Después de agitar por 80 minutos a 0°C, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, se agita por 3 horas se trata con Et3N (12 ml), y se evapora. Una destilación al vacío (20 mmHg, 80°C) da C (224 g, cuant.). Aceite incoloro. 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) (1.46-1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.91 (m, 2H), 2.41 (t, J= 2.2), 3.49 - 3.58 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.49 - 3.58 (m, 1H), 4.23 (dd, J= 15, 2.2), 4.30 (dd, J=15, 2.2), 4.83 (t, J= 3.0).

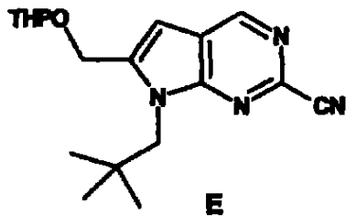
<u>D)2-Ciano-4-(neopentil)amino-5-[3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-pirimidina (D)</u>



D

A temperatura ambiente, se trata una solución de B (42.50 g, 0.158 mol) y C (44 ml, 0.313 mol) en DMF seco (420 ml) con Et_3N (66 ml, 0.473 mol), CuI (3.1 g, 16.3 mmol), y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (5.0 g, 7.1 mmol). La mezcla se agita por 2 h a 80°C, se vacía en agua con hielo (ca. 3000 ml), se extrae (2 x 400 ml de EtOAc, y 3 x 300 ml de Et_2O), se lava con 2% de solución acuosa de Na_2EDTA. (2 x 350 ml), y se seca (MgSO4). La capa orgánica se trata con SiO_2 (120 g), se evapora, y el residuo se trata por cromatografía en una columna de gel de sílice (1800 g de gel de sílice; hexano/EtOAc 2:1) para dar el producto (D) (47.14 g, 92%). Sólido naranja. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.92 (m, 2H), 3.31 - 3.43 (m, 2H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 3.84 - 3.92 (m, 1H), 4.53 (AB q, J= 7.0), 4.86 (t, J= 3.0), 5.89 - 5.97 (br, s), 8.21 (s). Rf 0.44 (hexano/EtOAc 2:1).

E) 7-Neopentil-6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimi-din-2-carbonitrilo (E)

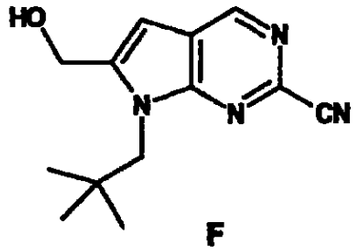


E

A temperatura ambiente una solución de D (43.94 g, 0.134 mol) en DMF seco (350 ml) se trata con DBU (7.1 ml, 47.5 mmol), se agita por 2 h a 100°C, se vacía en agua con hielo (ca. 2500 ml), se extrae (2 x 500 ml de EtOAc, y 2 x 500 ml de Et_2O), se lava con H_2O (2 x

300 ml), se seca (MgSO4), y se evapora. Una solución del residuo en CH_2Cl_2/MeOH 1:1 (1000 ml) se trata con carbón mineral activado (10 g), se agita a 40°C por 30 minutos, y se filtra. Una evaporación del filtrado da el producto (E) (40.86 g, 93%). Sólido café. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.10 (s), 1.51 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.90 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.83 - 3.94 (m, 1H), 4.22 (s), 4.67 (t, J= 3.0), 4.75 (d, J= 13.0), 5.04 (d, J= 13.0), 6.58 (5), 8.93 (s). Rf 0.38 (hexano/EtOAc 2:1).

F) 6-Hidroximetil-7-neopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo(F)

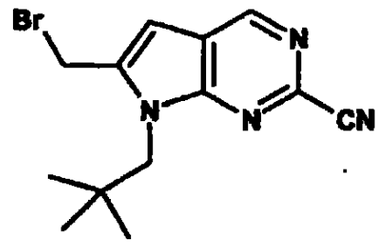


F

A temperatura ambiente, se trata una solución de E (40.86 g, 0.124 mol) en THF (300 ml) con MeOH (600 ml) y TsOH(H2O (2.30 g, 12.1 mmol), se agita por 3 h, se trata con Et3N (1.75 ml), y se evapora. El residuo se suspende en 30 ml de EtOAc y se filtra. El lavado de la torta con EtOAc (100 ml) da el producto (F) (20.76 g, lote 1). El filtrado se evapora, se disuelve en 500 ml de CH2Cl2, se lava con H2O (100 ml) y salmuera (100 ml), y se evapora. El residuo se suspende en 10 ml de EtOAc, y se filtra. Al lavar la torta con EtOAc (30 ml) da además el producto (F) (2.65 g, lote 2). El filtrado se trata con SiO_2 (30 g), se evapora, y el residuo se cromatografía

en una columna de gel de sílice (300 g de gel de sílice; CH2Cl2/EtOAc 3:2) para dar otro F (2.58 g, lote 3). Al combinar los lotes 1-3 da F (25.99 g, 87%). Sólido amarillo. 1H-NMR (400 MHz, (CDCl3) (1.10 (s), 1.90 (t, J= 6.0), 4.23 (s), 4.98 (d, J= 6.0), 6.68 (s), 8.92 (s). Rf 0.46 (CHCl3/EtOAc 3:2).

□G) 6-Bromometil-7-neopentil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

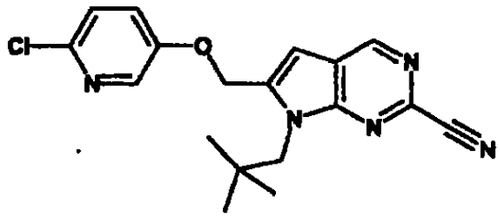


A 0°C, una solución de CBr_4 (56.1 g, 0.17 mol) en seco CH_2Cl_2 (150 ml) se agrega gota a gota durante 15 minutos a una solución de F (20.65 g, 84.5 mmol) y Ph_3P (44.2 g, 0.17 mol) en CH_2Cl_2 seco (150 ml). Después de agitar con 30 minutos a 0°C, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, se agita por 3 h. La mezcla se diluye con CH_2Cl_2 (300 ml), se lava con solución saturada acuosa $NaHCO_3$ soln. (150 ml) y salmuera (150 ml), y se seca (MgSO4). La capa orgánica se trata con SiO_2 (70 g), se evapora, y el residuo se carga en una columna de gel de sílice. FC (800 g de gel de sílice; hexano/EtOAc 7:4) da el compuesto del título (20.36 g, 78%). Sólido amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (s), 4.27 (s), 4.72 (s), 4.84 (s), 6.75 (s), 8.95 (s). Rf 0.44 (hexano/EtOAc 7:4).

El ejemplo 2 describe la preparación de derivados de 6-ariloxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

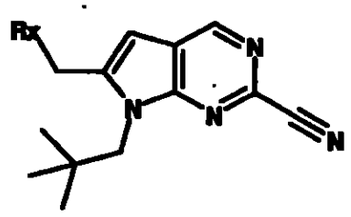
Ejemplo 2-1.

6-(6-Cloro-piridin-3-iloximetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



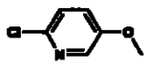
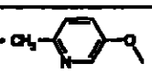
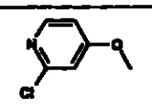
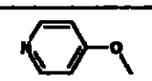
Se disuelve 6-Bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (1.3 mmol) en DMSO (o DMF) (4 ml). A la solución se le agrega 2-cloro-5-hidroxipiridina (1.56 mmol) y K_2CO_3 (1.69 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 11 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt (dos veces) y Et_2O (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt=1:1) para dar el producto en 99 % de rendimiento.

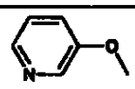
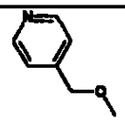
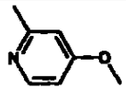
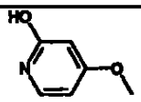
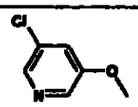
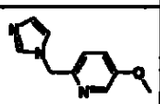
Al repetir los procedimientos antes descritos usando los materiales de partida apropiados y condiciones se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula 2-1 como se identifica abajo en el cuadro 2-1.

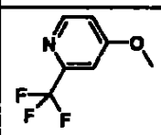
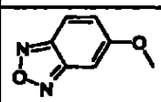
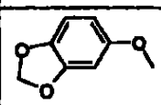
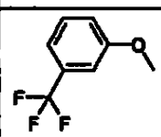
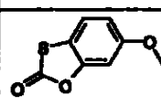


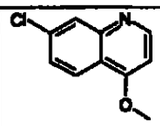
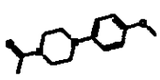
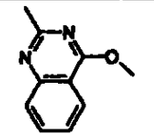
2-1

Cuadro 2-1

Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	RMN (400MHz, δ)
2-1		99	0.34 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	(DMSO-d_6) 0.97(s, 9H), 4.25(s, 2H), 5.56(s, 2H), 7.03(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.67(dd, 1H), 8.28(d, 1H), 9.18(d. 1H)
2-2		55	0.24 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.03(s, 9H), 2.53(s, 3H), 4.25(s, 2H), 5.33(s, 1H), 6.77(s, 1H), 7.11(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 8.26(d, 1H), 8.97(s, 1H)
2-3		75	0.27 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 4.22(s, 2H), 5.35(s, 2H), 6.81(s, 1H), 6.84(dd, 1H), 6.94(d, 1H), 8.28(d, 1H), 9.01(s, 1H)
2-4		66	0.25	($CDCl_3$) 1.07(s, 9H), 4.10(s, 2H), 5.22(s, 2H),

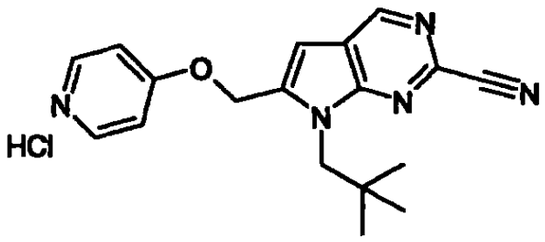
			(CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	6.41(s, 1H), 6.45(d, 2H), 7.30(d, 2H), 8.96(s, 1H)
2-5		57	0.26 (AcOEt)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 4.26(s, 2H), 5.36(s, 2H), 6.79(s, 1H), 7.28-7.27(m, 2H), 8.33-8.31(m, 1H), 8.40(brs, 1H), 8.98(s, 1H)
2-6		35	0.47 (n-Hexane:AcOEt=1:2)	($CDCl_3$) 1.00(s, 9H), 4.22(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.84(s, 2H), 6.70(s, 1H), 7.25-7.26(m, 2H), 8.61-8.62(m, 2H), 8.96(s, 1H).
2-7		28	0.20 (n-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 8.99(s, 1H), 8.39(d, 1H), 6.79(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.71(dd, 1H), 5.33(s, 2H), 4.23(s, 2H), 2.55(s, 3H), 1.03(s, 9H)
2-8		27	0.43 (CH_2Cl_2:MeOH =9:1)	(DMSO): 0.96(s, 9H), 4.22(s, 2H), 5.41(s, 2H), 5.95(dd, 1H), 5.98(d, 1H), 7.01(s, 1H), 7.29(d, 1H), 9.19(s, 1H), 11.18(s, 1H)
2-9		26	0.29 (n-Hexane AcOEt=2:1)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 4.24(s, 2H), 5.35(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.30(t, 1H), 8.29-8.28(m, 2H), 9.00(s, 1H)
2-10		11	0.22 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	(DMSO): 0.95(s, 9H), 4.23(s, 2H), 5.21(s, 2H), 5.51(s, 2H), 6.87(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.21(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.70(s, 1H), 8.37(d, 1H), 9.15(s, 1H)
2-11		64	0.14	($DMSO-d_6$) 0.97(s, 9H), 4.24(s, 2H), 5.50(s, 2H),

			(AcOEt)	6.93(d, 1H), 7.00(s, 1H), 7.26(d, 1H), 9.18(s, 1H), 12.28(s, 1H)
2-12		74	0.4 ($CHCl_3$:acetone=9:1)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 4.24(s, 2H), 5.41(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.03-7.08(m, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 8.60-8.65(m, 1H), 9.01(s, 1H)
2-13		77	0.56 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.05(s, 9H), 4.25(s, 2H), 5.39(s, 2H), 6.87(s, 1H), 7.03(s, 1H), 7.12-7.17(m, 1H), 7.78-7.82(m, 1H), 9.02(s, 1H)
2-14		90	0.24 (*n*-hexane:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$) 1.02(s, 9H), 4.25(s, 2H), 5.22(s, 2H), 5.94(s, 2H), 6.36-6.40(m, 1H), 6.52-6.54(m, 1H), 6.70-6.75(m, 2H), 8.96(s, 1H)
2-15		18	0.25 (*n*-hexane:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 4.26(s, 2H), 5.34(s, 2H), 6.79(s, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.21(br s, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 8.98(s, 1H)
2-16		3	0.49 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.03(s, 9H), 4.25(s, 2H), 5.32(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.87-6.92(m, 1H), 6.95-6.98(m, 1H), 7.31-7.34(m, 1H), 8.98(s, 1H)

2-17		14	0.56 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$+DMSO-d_6) 1.04(s, 9H), 4.29(s, 2H), 5.55(s, 2H), 6.85-6.89(m, 1H), 6.90(s, 1H), 7.45-7.50(m, 1H), 8.05-8.12(s, 2H), 8.78-8.83(m, 1H), 9.03(s, 1H)
2-18		9	0.34 ($CHCl_3$:acetona =4:1)	($CDCl_3$) 1.02(s, 9H), 2.14(s, 3H), 3.02-3.12(m, 4H), 3.59-3.65(m, 2H), 3.74-3.80(m, 2H), 4.26(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.74(s, 1H), 6.90(s, 4H), 8.95(s, 1H)
2-19		57	0.53 (n-hexano :AcOEt=1:3)	($CDCl_3$) 1.07(s, 9H), 2.75(s, 3H), 4.35(s, 2H), 5.90(s, 2H), 6.87(s, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.79-7.91(m, 2H), 8.07-8.12(m, 1H), 8.97(s, 1H)

2-20.

Clorohidrato de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(piridin-4-iloximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(piridin-4-iloximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.31 mmol) obtenida arriba en acetonitrilo (3 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml) se le agrega cloruro de hidrógeno 4N en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. El solvente

se evapora para dar el producto en 94 % de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.0 (s, 9H), 4.27(s, 2H), 6.02 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.38 - 7.46(m, 2H), 8.71 - 8.78(m, 2H), 9.13 (s, 1H).

2-21.

6-(2-Difluorometil-piridin-4-iloximetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrila

Preparación de 2-difluorometil-piridin-4-ol

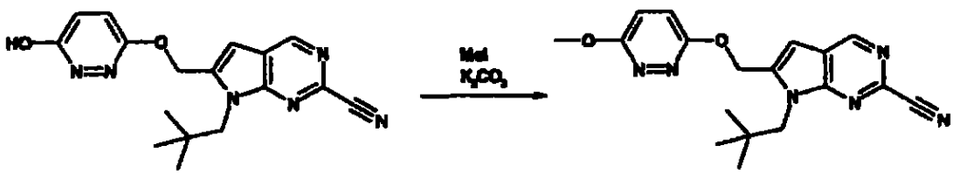
Se agrega gota a gota una mezcla de (E)-4-metoxi-but-3-en-2-ona (20 mmol) y difluoroacetato de etilo (24 mmol) a una mezcla de tert-butóxido de potasio (26 mmol) y éter de dietilo (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -15 °C durante 30 minutos. La mezcla se deja tibiar hasta temperatura ambiente lentamente durante 3h. Después del enfriamiento a 0 °C, se agregan sucesivamente gota a gota ácido acético (26 mmol) y H_2O (10 ml) a la mezcla de reacción. Se separa la capa orgánica, se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se seca sobre MgSO4, y se evapora in vacuo. El residuo se disuelve en i-propanol (30 ml). Se le agrega a la solución, HCl concentrado (2 ml) y la mezcla se pone a reflujo por 3h. Después del enfriamiento, se neutraliza la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora in vacuo. El residuo se disuelve en i-propanol (20 ml). Se le agrega a la solución NH_3 acuoso al 28% (50 mmol) y la mezcla se

pone a reflujo por 20 h. Después del enfriamiento, se diluye la mezcla de reacción con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca sobre MgSO4 y se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt = 1:1) para dar el 2-difluorometil-piridin-4-ol en 32% de rendimiento.

El 2-Difluorometil-piridin-4-ol (1.18 mmol) obtenido arriba se disuelve en CH_3CN (5 ml). A la solución, se le agrega 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.98 mmol) y carbonato de potasio (2.25 mmol). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre MgSO4 y se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:AcOEt=1:1) para dar 6-(2-difluorometil-piridin-4-iloximetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 76% de rendimiento. Rf= 0.28 (n-hexano:AcOEt=1:1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.01 (s, 1H).

2-22.

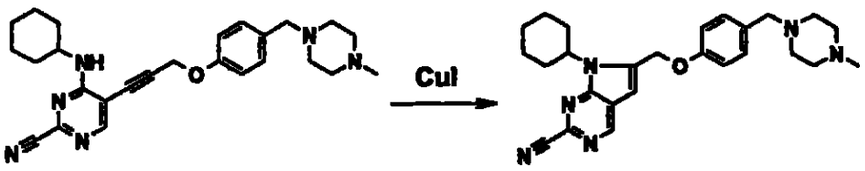
<u>7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(6-metoxi-piridazin-3-iloximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo</u>



El 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(6-hidroxi-piridazin-3-iloximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.296 mmol) obtenido arriba se disuelve en DMSO (1 ml). A la solución, se le agregan sucesivamente K_2CO_3 (0.385 mmol) y MeI (0.354 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 4 h. Después de la separación de los precipitados por filtración, el filtrado se purifica por HPLC (agua-0.1 % TFA:acetonitrilo-0.1% TFA). Se recolectan las fracciones, se basifican con 5% $NaHCO_3$ acuoso y se extraen con AcOEt. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO4 y se concentra para dar el producto en 19% de rendimiento. Rf(CH_2Cl_2:MeOH=9:1). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (s, 9H), 3.67 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

2-23.

7-Ciclohexil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenoximetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

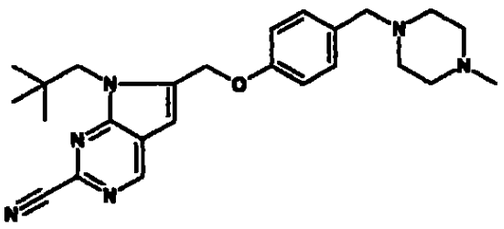


Una mezcla del compuesto 12-4 (ver abajo) (1.1 mol), i-Pr_2NEt (12 ml), y CuI (0.11 mmol) y DMF seco (6 ml) se calienta a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 4 días. Después del enfriamiento, se diluye la mezcla de reacción agua y se extrae con AcOEt. La capa

orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra in vacuo. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto de 9 % de rendimiento. Rf=0.60 (CH_2Cl_2:MeOH=I:5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$). 1.31 - 1.46 (m, 3H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.87 - 1.98 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.46 (brs, 8H), 2.57 -2.70 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.36 (tt, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 8.93 (s, 1H).

2-24.

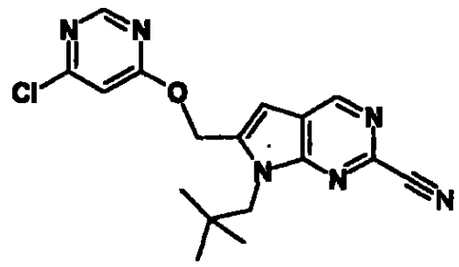
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Siguiendo el procedimiento antes descrito, el compuesto 12-7 (ver abajo) se convierte al título. Rendimiento 12%. Rf= 0.57 (CH_2Cl_2:MeOH=I:5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03(s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.46 (brs, 8H), 3.47 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 8.96 (s, 1H).

2-25.

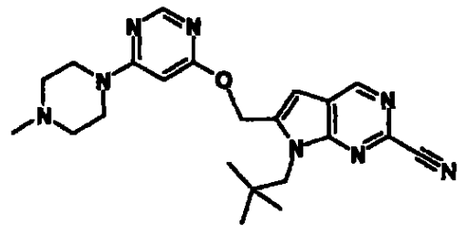
6-(6-Cloro-pirimidin-4-iloximetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-hidroximetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (1.0 mmol) en THF (10 ml) se le agrega NaH (1.2 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos de agitación, se agrega 4,6-dicloropirimidina (1.1 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO4 y se concentran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto con 92% de rendimiento. Rf=0.49 (AcOEt:n-hexano=1:2). ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (s, 9H), 4.26 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

2-26.

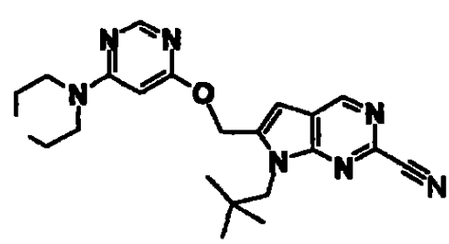
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-iloximetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Una mezcla de 2-25 (0.3 mmol) arriba obtenida, 4-metilpiperazina (0.36 mmol), y trietilamina (0.9 mmol) en DMF (5ml) se calienta a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 3 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con H_20 y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se secan sobre Na2SO4 y se concentran in vacuo. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto en 93% de rendimiento. Rf=0.15 (AcOEt:n-hexano=1:2). ^{1}RMN (4OO MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.44 - 2.47 (m, 4H), 3.59 - 3.62(m, 4H), 4.24 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

2-27.

7-[2.2-Dimetil-propil)-6-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-iloximetil)-7H-pirrolo[2.3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

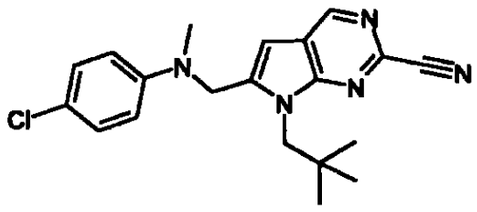


Una mezcla de 2-25 (0.32 mmol), morfolina (0.38 mmol), y trietilamina (0.96 mmol) en DMF (5 ml) se calienta a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con H_2O y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO4 y se concentran in vacuo. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto de 97% de rendimiento. Rf=0.17 (AcOEt:n-hexano=1:2). ^{1}RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (s, 9H), 3.57 (t, 4H), 3.77 (t, 4H), 4.24 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

El ejemplo 3 describe la preparación de derivados de 6-arilamino-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Ejemplo 3-1.

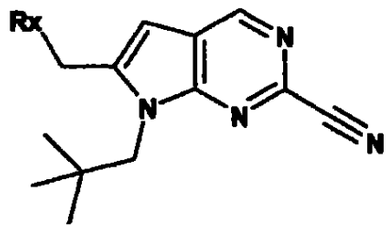
6-{[(4-cloro-fenil)-metil-amino]metil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (1 mmol) en DMF (o DMSO) (5 ml) se agrega 4-cloro-N-metilanilina (1.2 mmol) y carbonato de potasio (2.4 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C por 13 h. La mezcla de reacción se diluye con AcOEt, se lava con agua y

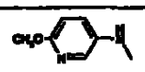
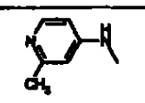
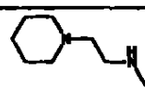
salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto crudo se purifica por CLAR (n-hexano:AcOEt) para dar el producto en 27 % de rendimiento. Rf=0.69 (n-hexano:AcOEt=1:1). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.62 - 6.69 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 8.84 (s, 1H).

Al repetir los procedimientos antes descritos, usando materiales de partida adecuados y condiciones (temperatura ambiente, purificación por cromatografía en columna de gel de sílice) se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 3-1 como se identifican en el Cuadro 3-1.



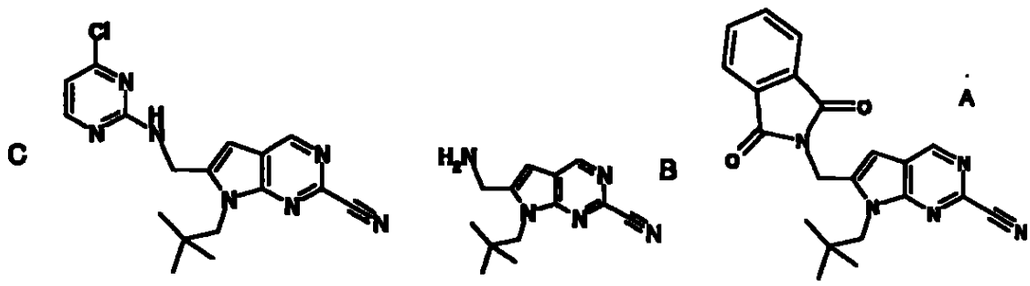
3-1

Cuadro 3-1

Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	RMN (400MHz, δ)
3-2		41	0.26 (*n*-hexano:AcOEt=2:1)	($CDCl_3$) 1.00(s, 9H), 4.23(s, 2H), 4.66(d, 2H), 6.71(s, 1H), 6.82(t, 1H), 7.07(dd, 1H), 7.18(d, 1H), 7.80(d, 1H), 9.07(s, 1H)
3-3		14	0.24 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 3.73(br, 1H), 3.87(s, 3H), 4.20(d, 2H), 4.56(d, 2H), 6.65(s, 1H), 6.66(d, 1H), 7.01(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 8.90(d, 1H)
3-4		4	0.26 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.02(s, 9H), 2.51(s, 3H), 4.20(s, 2H), 5.48(s, 2H), 6.77(s, 1H), 7.15(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.42(bs, 1H), 8.35(d, 1H), 8.95(s, 1H)
3-5		78	0.14 (MeOH)	($CDCl_3$) 1.00 (s, 9H), 1.41- 1.49 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.61 (brs, 1H),2.35 (brs, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)

3-6.

<u>6-[(4-Cloro-pirimidin-2-(ilamino)-metil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo</u>



Preparación de 6-aminometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo A

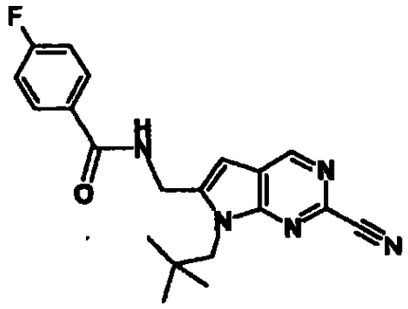
A una solución de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (B) (15.0 mmol) en MeOH (150 ml) se le agrega monohidrato de hidrazina (30.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se pone a reflujo por 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción con H_2O y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfatos de sodio y se concentran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice para dar el producto en 55 % de rendimiento. Rf=0.21 (CH_2Cl_2:MeOH=20:1). ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) (1.01 (s, 9H), 4.15 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

6-Aminometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo (A) (1.0 mmol) obtenido arriba y 2,4-dicloropirimidina (1.2 mmol) se disuelven en tolueno (15 ml). A la solución se le

agrega Pd(OAc)2 (0.05 mmol), (t-Bu)2P(o-bifenil) (0.1 mmol), y CsC03 (1.5mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se pone a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con H20 y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de silice para dar el producto en 14% de rendimiento. Rf=0.40 (AcOEt:n-hexano=2:1). 1H NMR(400 MHz, CDCl3) (1.06 (s, 9H), 4.21 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 5.58 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.89 (s, 1H).

3-7.

□N.-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmeti1]-4-fluoro-benzamida



Se agrega gota a gota a una solución de ácido 4-fluorobenzoico (0.75 mmol) en tolueno (5 ml), cloruro de oxalilo (1.125 mmol) y una gota de DMF a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 70 °C por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra para separar el cloruro de oxalilo y el solvente. El residuo se disuelve en THF (5 ml)

y se agrega el 6-aminometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.5 mmol) arriba obtenido. Después de agitar a temperatura ambiente 1 h, la mezcla de reacción se diluye con NaHCO3 acuoso saturado y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto en 96% de rendimiento. Rf=0.26 (AcOEt:n-hexano=1:1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (s, 9H), 4.20 (s, 2H), 4.94 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 2H), 8.84 (s, 1H).

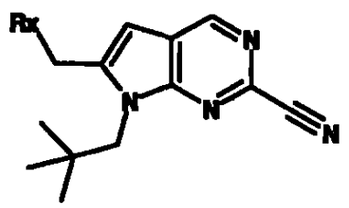
El ejemplo 4 describe la preparación de derivados de 6-arilsulfanil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Ejemplo 4-1.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(piridin-2-ilsulfanilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

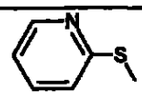
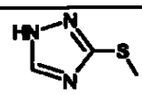
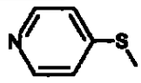
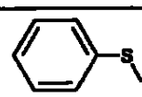
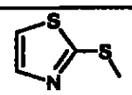
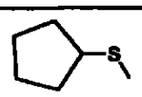
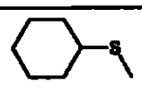
Se agrega a una solución de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.65 mmol) en DMF (10 ml), 2-mercaptopiridina (0.78 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente por 2 h, y se vacía en carbonato ácido de sodio acuoso. La capa orgánica se extrae con AcOEt, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto con un rendimiento de 81%.

Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales de partida apropiados (K_2CO_3 se usa como base para los ejemplos 4-4, 4-6 y 4-7)y condiciones (purificación por cromatografía en columna de óxido de aluminio para los ejemplos 4-4 y 4-5), se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 4-1 como se identifican abajo en el Cuadro 4-1.



4-1

Cuadro 4-1

Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ
4-1		81	0.54 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.05 (s, 9H), 4.25 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.84 (s, 1H).
4-2		72	0.21 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.03 (s, 9H), 4.25 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).
4-3		78	0.29 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.04 (s, 9H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 8.45 (d, 2H), 8.90 (s, 1H).
4-4		83	0.64 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.00 (s, 9H), 4.21 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.26 (m, 5H), 8.82 (s, 1H).
4-5		51	0.57 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.03 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).
4-6		59	0.61 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.01 (s, 9H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).
4-7		93	0.68 (n-hexano:AcOEt=1:1)	1.01 (s, 9H), 1.22-1.41 (m, 5H), 1.61 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

4-8.

6-Ciclopentansulfonilmetil-7-[2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-1-carbonitrilo

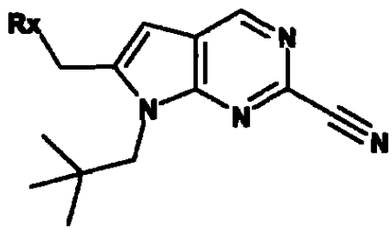
A una solución del sulfuro del ejemplo 4-4 (0.25 mmol) obtenido arriba en diclorometano (20 ml), se agregan carbonato ácido de sodio (0.89 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (0.62 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente por 1 h, y se vacía en sulfato de sodio acuoso. La capa orgánica se extrae con AcOEt, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar el producto en 39% de rendimiento.

4-9.

6-Ciclon-hexansulfonilmetil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

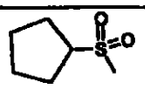
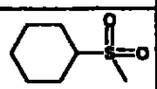
Se obtiene este compuesto del compuesto del ejemplo 4-7 (0.44 mmol) en una forma similar descrita en el ejemplo para 4-8. La purificación de los sólidos resultantes por lavado con metanol da el producto en 59 % de rendimiento.

Los compuestos de fórmula 4-2 como se identifican en el Cuadro 4-2 se preparan como se describen arriba



4-2

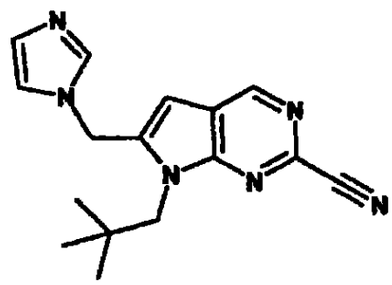
Cuadro 4-2

Ejemplo No.	Rx	Rendimiento (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$ δ)
4-8		39	0.24 (n-hexano :AcOEt=1:1)	0.99 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.95-2.18 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).
4-9		59	0.31 (n-hexano :AcOEt=1:1)	1.00 (s, 9H), 1.30 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.20 (d, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

El ejemplo 5 describe la preparación de derivados de 6-azol-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Ejemplo 6-1.

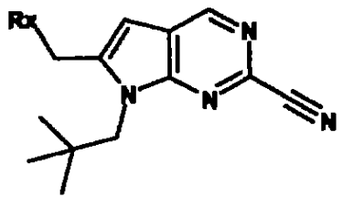
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-imidazol-1-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Se disuelve 1-Prop-2-inil-1H-imidazol (15 mmol) en DMF a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución, se le agrega sucesivamente 5-bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo (8 mmol), trietilamina (24 mmol), yoduro de

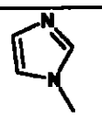
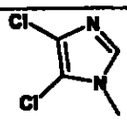
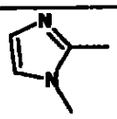
cobre (I) (0.8 mmol), y diclorobis(trifenilfosfino) paladio(II) (0.4 mmol). La mezcla se calienta a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno por 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con H_2O y AcOEt y se filtra con celita. La capa orgánica se toma, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt: MeOH = 20:1) para dar 7-(2,2-dimetil-propil)-6-imidazol-1-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 64% de rendimiento.

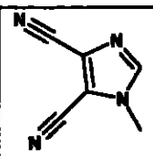
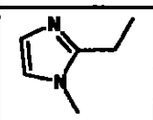
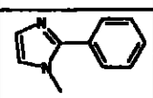
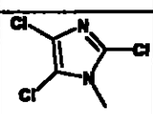
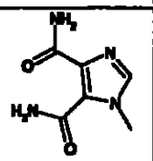
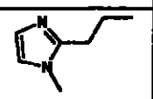
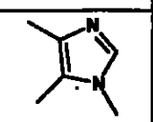
Al repetir el procedimiento antes descrito usando materiales y condiciones de partida apropiadas se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 5-1 como se identifican abajo en el Cuadro 5-1.

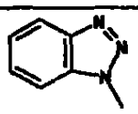
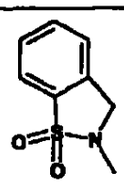
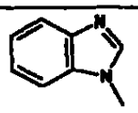


5-1

Cuadro 5-1

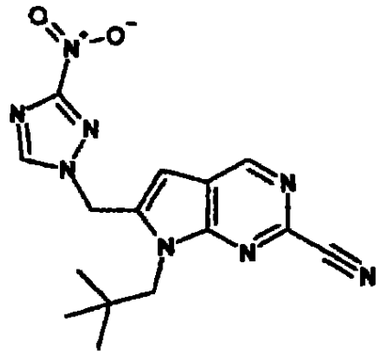
Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
5-1		64	0.13 (AcOEt)	($CDCl_3$): 1.06(s, 9H), 4.06(s, 2H), 5.42(s, 2H), 6.36(s, 1H), 6.92(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.58(s, 1H), 8.93(s, 1H)
5-2		45	0.42 (AcOEt)	($CDCl_3$): 1.08(s, 9H), 4.14(s, 2H), 5.36(s, 2H), 6.29(s, 1H), 7.43(s, 1H), 8.95(s, 1H)
5-3		49	0.40 (AcOEt:MeOH=4:1)	($CDCl_3$): 1.08(s, 9H), 2.38(s, 3H), 3.94(s, 2H), 4.95(s, 2H), 6.09(s, 1H), 6.83(d, 1H), 6.97(s, 1H), 9.12(s, 1H)

5-4		10	0.15 (n-hexane:AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.08(s, 9H), 3.98(s, 2H), 5.30(s, 2H), 6.22(s, 1H), 7.75(s, 1H), 8.78(s, 1H)
5-5		11	0.25 (n-hexane:AcOE =1:1)	($CDCl_3$): 1.08(s, 9H), 1.34(t, 3H), 2.65(dd, 2H), 4.11(s, 2H), 5.30(s, 2H), 6.09(s, 1H), 6.82(s, 1H), 7.08 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)
5-6		11	0.35 (AcOEt)	($CDCl_3$): 0.87(s, 9H), 3.88(s, 3H), 5.44(s, 2H), 6.42(s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.53-7.57(m, 2H), 8.93 (s, 1H)
5-7		97	0.15 (n-hexane:AcOEt =5:1)	($CDCl_3$): 1.10(s, 9H), 4.21(s, 2H), 5.37(d, 2H), 6.10(t, 1H), 8.92 (s, 1H)
5-8		80	0.15 (n-hexane:AcOEt =3:1)	(DMSO): 1.02(s, 9H), 4.28(s, 2H), 6.02(s, 2H), 6.04(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.91(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.21(s, 1H), 9.01(s, 1H), 10.7(s, 1H)
5-9		33	0.48 (AcOEt:MeOH=4:1)	($CDCl_3$): 0.97(t, 3H), 1.08(s, 9H), 1.78(dd, 2H), 2.60(t, 2H), 4.11(s, 2H), 5.30(s, 2H), 6.08(s, 1H), 6.80(s, 1H), 7.07(s, 1H), 8.88(s, 1H)
5-10		30	0.40 (AcOEt:MeOH=4:1)	($CDCl_3$): 1.09(s, 9H), 2.06(s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.13(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.44(s, 1H), 8.86(s, 1H)

5-11		90	0.35 (n-hexano:AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.12(s, 9H), 4.23(s, 2H), 6.15(s. 2H), 6.48(s. 1H), 7.51-7.38(m, 3H), 8.12(d, 1H), 8.91(s, 1H)
5-12		45	0.45 (n-hexano:AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.06(s, 9H), 4.20(s, 2H), 4.32(s, 2H), 4.73(s, 2H), 6.80(s, 1H), 7.33(d, 1H). 7.57-7.63(m, 2H), 7.86(d, 1H), 8.97(s, 1H)
5-13		40	0.47 (n-hexano:AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 0.77(s, 9H), 3.24(d, 2H), 5.29(s, 2H), 5.46(brs, 1H), 8.23(s, 1H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.52-7.53(m, 1H), 7.85-7.87(m, 1H). 8.02(brs, 1H)
5-14		92	0.50 (n-hexano:AcOEt =5:1)	($CDCl_3$):1.04(s, 9H) 4.10(s, 2H), 4.43(s, 2H), 6.44(s, 1H), 6.85-6.86(m, 1H), 6.97-6.99(m, 1H), 7.23-7.25(m, 1H), 8.87(s, 1H)
5-15		23	0.20 (n-hexano:AcOEt =5:1)	($CDCl_3$):1.04(s, 9H), 4.08(s, 2H), 4.24(s, 2H). 6.32(s, 1H). 6.91-6.92(m, 1H), 7.00-7.02(m, 1H), 7.34-7.36(m, 1H), 8.84(s, 1H)

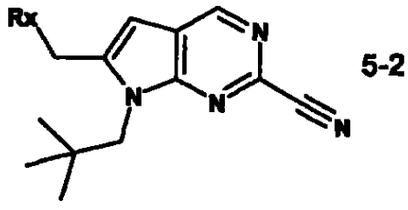
5-16.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(3-nitro-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo



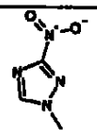
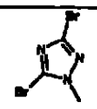
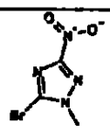
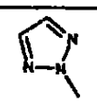
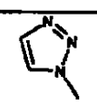
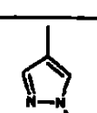
Se disuelven 6-Bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (3 mmol) y 3-nitro-[1,2,4]triazol (3 mmol) en DMSO (20 ml). Se agrega la solución de carbonato de potasio (6 mmol). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca sobre MgSO4 y se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : AcOEt =1:5) para dar 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(3-nitro-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 41% de rendimiento.

Al repetir el procedimiento antes descrito usando los materiales y condiciones de partida apropiados, los siguientes compuestos de fórmula 5-2 se obtiene como se identifica abajo en el Cuadro 5-2.



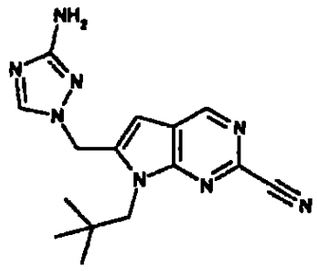
5-2

Cuadro 5-2

Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
5-6		41	0.25 (n-hexano: AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.06(s, 9H), 4.22(s, 2H), 5.77(s, 2H), 6.67(s, 1H), 8.18(s, 1H), 9.02(s, 1H)
5-7		41	0.40 (n-hexano: AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.06(s, 9H), 4.29(s, 2H), 5.61(s, 2H), 6.58(s, 1H), 8.97(s, 1H)
5-18		85	0.24 (AcOEt: MeOH=10:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 4.15(brs, 2H), 4.20(s, 2H), 5.43(s, 2H), 6.55(s, 1H), 7.75(s, 1H), 8.94(s, 1H)
5-19		74	0.48 (n-hexano: AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.09(s, 9H), 4.11(s, 2H), 5.52(s, 2H), 6.49(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.98(s, 1H)
5-20		16	0.23 (n-hexano:AcOEt =1:4)	($CDCl_3$): 1.06 (s, 9H), 4.21 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).
5-21		59	0.51 (n-hexano:AcOEt =1:2)	($CDCl_3$): 1.06 (s, 9H), 4.14 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).
5-22		38	0.34 (n-hexano:AcOEt =1:1)	1.04 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

5-23.

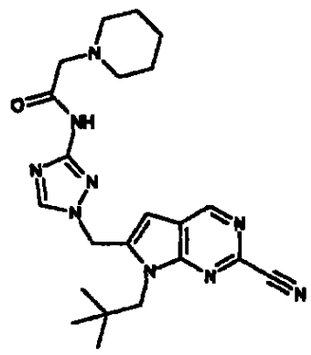
6-(3-amino-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución del nitrotriazol (0.49 mmol) obtenido arriba en MeOH, se le agrega PtO_2 (25 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separa por filtración. El filtrado se concentra in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt: MeOH =20:1) para dar 6-(3-Amino-[1,2,4]triazol-1-ilmetil)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 85% de rendimiento. Rf = 0.24 (AcOEt:MeOH=10:1). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05(s, 9H), 4.15(brs, 2H), 4.20(s, 2H), 5.43(s, 2H), 8.55(s, 1H), 7.75(s, 1H), 8.94(s, 1H).

5-24.

N.-{1-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1H-[1,2,4]triazol-3-il}-2-piperidin-1-il-acetamida



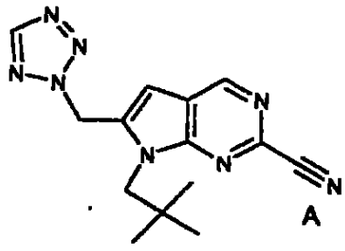
El amino-triazol (5-23) (1.61 mmol) obtenido arriba se disuelve en $CH2Cl_2$ (40 ml). A la solución se le agregó piridina (2.09 mmol) y cloruro de cloroacetilo (1.93 mmol) sucesivamente, y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 2h. La mezcla de reacción se lava con H_2O, se seca sobre $MgSO_4$, y se evapora in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt: MeOH = 10:1) para dar 2-cloro-.N.-{1-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7.H.-pirrolo[2,3-d.]pirimidin-6-ilmetilo]-1.H.-[I,2,4]triazol-3-ilo}-acetamida como un intermediario con 88% de rendimiento. El intermediario (0.52 mmol) se disuelve en DMF (10 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución, se le agregó carbonato de potasio (1.55 mmol) y piperidina (0.78 mmol) sucesivamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 5h. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y evaporó in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt : MeOH = 10:3) para dar N.-{1-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetilo]-1H-[I,2,4]triazol-3-ilo}-2-piperidin-1-ilo-acetamida en 62% de rendimiento. Rf= 0.27 (n-hexano:AcOEt=1:1). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05(s, 9H), 1.48-1.47(brm, 2H), 1.67-1.61 (brm, 4H). 2.54(brs, 4H), 3.12(s, 2H), 4.20(s, 2H), 5.62(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.93(brs, 1H), 8.95(s, 1H), 9.78(brs, 1H).

5-25.

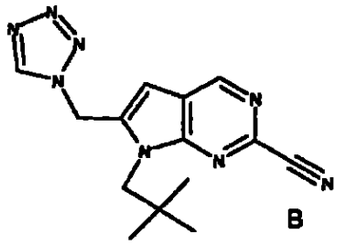
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-tetrazol-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-carbonitrilo

5-26.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-tetrazol-1-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



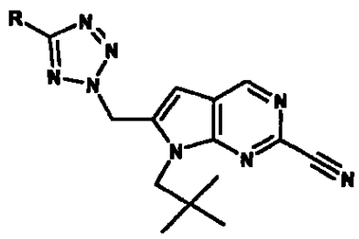
A



B

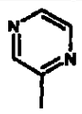
Se disolvieron 6-Bromometilo-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.33 mmol) y 1H-tetrazol (0.65 mmol) en DMF (3 ml). A la solución se agregó K_2CO_3 (0.98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 23 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar A en 45 % de rendimiento y B en 48% de rendimiento en el orden de elución.

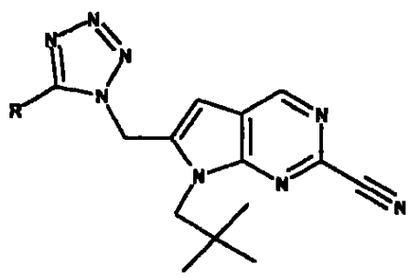
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 5-3 y 5-4 como se identifican abajo en el Cuadro 3 y el Cuadro 4.



5-3

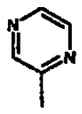
Cuadro 5-3

Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ
5-25	H	45	0.74 (AcOEt:n-hexano=2:1)	1.08 (s, 9H), 4.28 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.76(s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)
5-27		14	0.60 (AcOEt:n-hexano=2:1)	1.09 (s, 9H), 4.33 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.74 (d 1H), 9.46 (s, 1H)



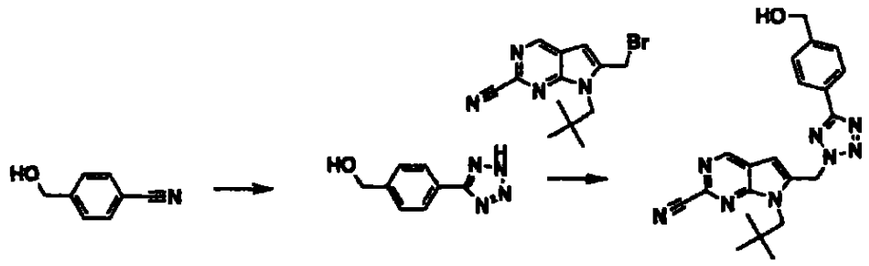
5-4

Cuadro 5-4

Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}HRMN (400 MHz, CDCl3) δ
5-26	H	48	0.34 (AcOEt:n-hexano=2:1)	1.07 (s, 9H), 4.20 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 8.63 (s, 1H). 8.98 (s, 1H)
5-27		28	0.63 (AcOEt:n-hexano=2:1)	1.09 (s. 9H). 4.40 (s. 2H), 6.33 (s. 1H), 6.48 (s, 2H), 8.64 (d. 1H). 8.79 (d. 1H) 9.46 (s. 1H)

5-28.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[5-(4-hidroximetil-fenil)-tetrazol-2-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



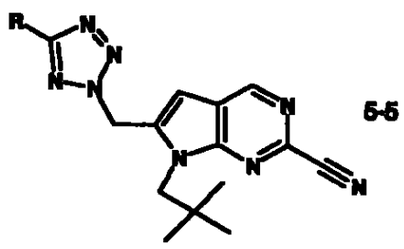
Preparación de [4-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-metanol

Se disuelve el 4-Hidroximetil-benzonitrilo (7.5 mol) en DMF seco (20 ml). A la solución se le agrega azida de sodio (8.3 mmol) y cloruro de amonio (1.9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno por 24h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra in vacuo. Se agrega MeOH al residuo y se filtra. El filtrado se concentra para dar el

producto crudo en 57 % de rendimiento.

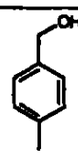
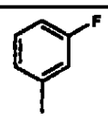
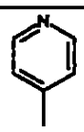
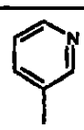
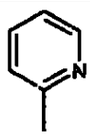
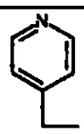
Se disuelven [4-(2.H.-Tetrazol-5-il)-fenil]-metanol (3.5 mmol) y 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (1,2 mmol) en DMF (5 ml), se agrega K_2CO_3 (3.5 mmol) a la solución y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 4 h. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto en 98 % de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 5-5 como se identifican abajo en el Cuadro 5-5.



5-5

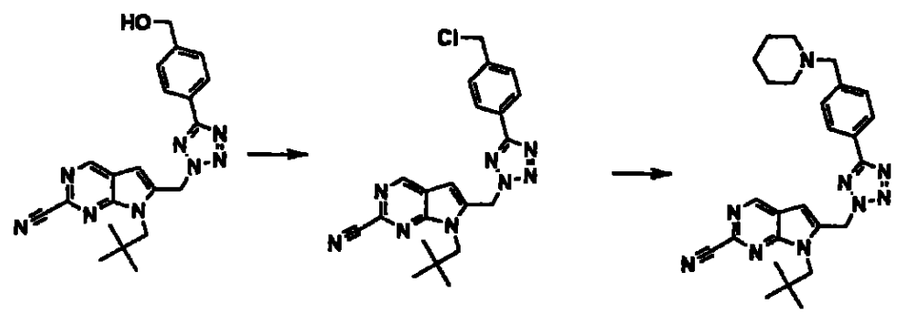
Cuadro 5-5

Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ
5-29		98	0.23 (AcOEt:n-hexano= 1:1)	1.09 (s, 9H), 1.93 (br, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.97 (s,1H)
5-30		33	0.27 (AcOEt:n-hexano =1:2)	1.09 (s, 9H), 4.32 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.18 (dt, 1H), 7.45 (q, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)
5-31		30	0.16 (AcOEt:n-hexano =1:1)	1.10 (s, 9H), 4.32(s, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.77 (d, 2H), 8.99 (s, 1H)
5-32		16	0.12 (AcOEt:n-hexano =1:1)	1.10 (s, 9H), 4.33 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.43 (t, 2H), 8.39 (d, 2H), 8.73 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.34 (brs, 1H)
5-33		45	0.12 (AcOEt:n-hexano =1:1)	1.10 (s, 9H), 4.41 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.83 (s, 1H)
5-34		16	0.25 (AcOEt:n-hexano =1:2)	1.06 (s, 9H), 4.23 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 8.54 (d 2H), 8.93 (s, 1H)
5-35		5	0.50 (MeOH:CH_2Cl_2=1:4)	1.07 (s, 9H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.60 (pent, 4H), 2.49 (brt, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)

5-36		70	0.60 (AcOEt:n-Hexano =1:1)	1.06 (s, 9H). 1.61 (brs, 6H). 3.43 (brt, 4H). 4.27 (s, 2H), 5.85 (s, 2H). 6.71 (s. 1H). 8.96 (s. 1H)
5-37		72	0.36 (AcOEt:n-Hexano =1:1)	1.06 (s, 9H). 1.96 (t. 4H), 3.45 (t. 4H). 4.80 (s, 2H), 5.86 (s, 2H). 6.72 (s, 1H), 8.95 (s. 1H)

5-38.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[5-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-tetrazol-2-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

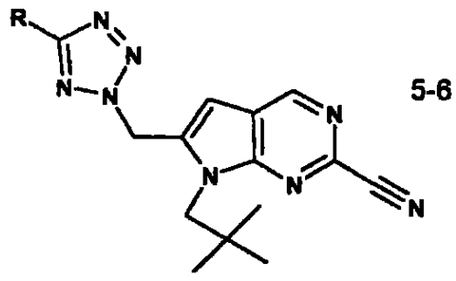


Preparación de 6-[5-(4-clorometil-fenilo)-tetrazol-2-ilmetilo]-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Se disolvieron el 5-28 (1.1 mmol) obtenido arriba y el i-Pr_2NEt (3.4 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml). A la solución se le agregó cloruro de metansulfonilo (2.3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto con un 94 % de rendimiento.

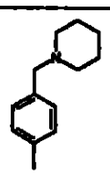
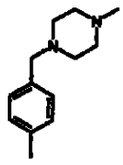
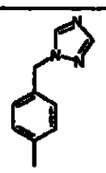
Se disolvió el 6-[5-(4-Clorometil-fenilo)-tetrazol-2-ilmetilo]-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.23 mmol) obtenido arriba en DMF (5 ml). A la solución se le agrega piperidina (0.69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se permitió agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto en 100 % de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 5-6 como se identifican abajo en el Cuadro 5-6.



5-6

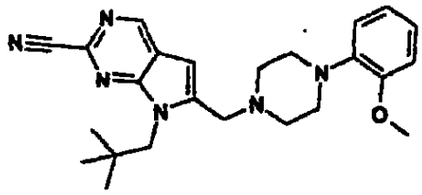
Cuadro 5-6

Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ
5-38		100	0.29 (AcOEt:MeOH=9:1)	1.09 (s, 9H), 1.38-1.46 (m, 2H). 1.59-1.54 (m, 4H), 2.37 (brs, 4H), 3.51 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.97 (s, 1H)
5-39		87	0.22 (MeOH)	1.09 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.47 (brs, 8H), 3.55 (s, 2H), 4.32 (s. 2H), 6.11 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.97 (s, 1H)
5-40		37	0.47 (AcOEt:MeOH=9:1)	1.09 (s, 9H), 4.31 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.99 (s. 1H), 8.11 (d, 2H), 8.97(s, 1H)

El ejemplo 6 describe la preparación de 6-piperazinilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo.

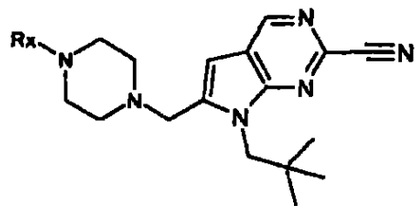
Ejemplo 6-1.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



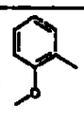
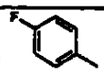
A una suspensión de NaH (0.91 mmol) en DMF (10 ml), 1-(2-metoxifenil)piperazina (1.04 mmol) y 18-corona-6 (0.003 mmol) se agregaron sucesivamente a 0 °C . A la mezcla se le agregó 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.65 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con hielo-agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con H_2O, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en gel de sílice (eluyente; n-hexano:AcOEt=1:1) dio 227 mg del 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-metoxi-fenilo)-piperazin-1-ilmetilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 83 % de rendimiento.

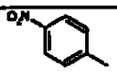
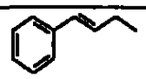
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-1 como se identifican abajo en el Cuadro 6-1.

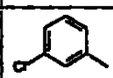
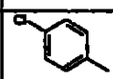


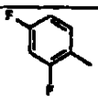
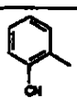
6-1

Cuadro 6-1

Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	RMN (400 MHz,δ)
6-1		83	0.40 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.60 – 2.72 (m , 4H), 3.02 – 3.15 (m , 4H) , 3.86 (s , 5H) , 4.39 (s , 2 H) , 6.60 (s ,1 H), 6.85 – 7.05 (m , 4 H) , 8.90 (s , 1 H)
6-2		59	0.54 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H), 2.52 – 2.65 (m , 4H) , 3.05– 3.15 (m , 4H) , 3.84 (s , 2H) , 4.37 (s , 2H) , 6.61 (s , 1H) , 6.82 – 6.90 (m , 2H) , 6.93 – 7.00 (m , 2H) , 8.91 (s , 1H)
6-3		57	0.66 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s , 9H) , 2.60 – 2.70 (m , 4H) , 3.02– 3.12 (m , 4H) , 3.87(s , 2H , s) , 4.39 (s , 2H), 6.61 (s ,1H) , 6.95 – 7.07 (m , 2H) , 7.18 – 7.26 (

				m , 1H) , 7.35 (dd , 1H) , 8.91 (s, 1H)
6-4		43	0.34 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H) , 2.52 – 2.62 (m , 4H) , 3.50 – 3.60 (m , 4H) , 3.83 (s , 2H) , 4.38 (s , 2H) , 6.58 –6.70 (m , 3H) , 7.46 – 7.50 (m , 1H) , 8.18 – 8.20 (m , 1 H) , 8.91 (s , 1H)
6-5		56	0.30 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H) , 2.45 – 2.55 (m , 4H) , 3.75 – 3.85 (m , 4H) , 4.38 (s , 2H) , 6.50 (t , 1H) , 6.61 (s , 1H) , 8.30 (d , 2 H) , 8.91 (s , 1H)
6-6		48	0.34 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H) , 2.60– 2.65 (m , 4H) , 3.40 – 3.48 (m , 4H) , 3.86 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 6.62 (s , 1H) , 6.82 (d , 2H) , 8.12 (d , 2 H) , 8.92 (s , H)
6-7		73	0.22 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.00 (s , 9H) , 2.51 (brs , 8H) , 3.16 (d , 2H) , 3.79 (s , 2H) , 4.35 (s , 2H) , 6.20 – 6.30 (m , 1H) , 6.51 (d , 1H) , 6.57 (s , 1H) , 7.20 – 7.40 (m , 5H) , 8.88 (s , 1H)

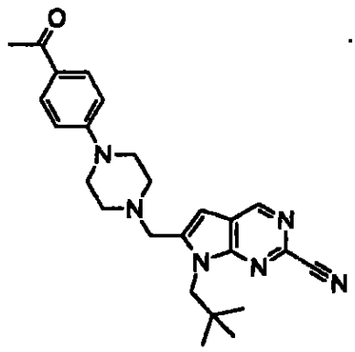
6-8		59	0.60 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H) , 2.60–2.70 (m , 4H) . 3.05 – 3.15 (m , 4H) , 3.85 (s , 2H) , 4.38 (s , 2H) . 6.61 (s , 1H) , 6.91 – 7.10 (m , 4H) , 8.91 (s , 1H)
6-9		55	0.66 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s , 9H) , 2.29 (s , 3H) . 2.55 – 2.65 (m , 4H) , 2.85 – 2.95 (m , 4H) , 3.86 (s , 2H) . 4.40 (s , 2H) , 6.61 (s , 1H) , 6.95 – 7.05 (m , 2H) , 7.15 – 7.20 (m , 2H) . 8.91 (s , 1H)
6-10		50	0.34 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H) , 2.55 – 2.65 (m , 4H) , 3.15 – 3.25 (m , 4H) , 3.84 (s , 2H) , 4. 36 (s , 2H) , 6.61 (s , 1H) , 6.70 – 6.90 (m , 3H) . 7.16 (dd . 1H) , 8.91 (s , 1H)
6-11		45	0.72 (AcOEt)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.61(t. 4H), 3.16 (t, 4H), 3.84 (s, 2H). 4.36 (s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 8.91(s. 1H)

6-12		48	0.68 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.55 – 2.70 (m, 4H), 2.85 – 2.95 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H)
6-13		34	0.56 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.55 – 2.70 (m, 4H), 3.00 – 3.10 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.75 – 6.95 (m, 3H, m), 8.90 (s, 1H)
6-14		54	0.46 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.65 – 2.75 (m, 4H), 3.17 – 3.27 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.95 – 7.05 (m, 2H), 7.45 – 7.51 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H)
6-15		65	0.46 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.55 – 2.65 (m, 4H), 3.10 – 3.20 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 8.90 (s, 1H)

6-16		74	0.30 (AcOEt : EtOH =10:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s , 9H) , 2.60 – 2.70 (m , 4H) , 3.25 – 3.35 (m , 4H) , 3.86 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 6.62 (s , 1H) , 8.36 (s , 2H) ,8.71 (s , 1H) , 8.92 (s , 1H)

6-17.

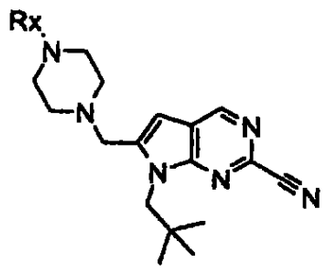
6-[4-(4-Acetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Se disolvieron 6-Bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.33 mmol) y l-(4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (0.39 mmol) en DMF (3 ml), y carbonato de potasio (0.78 mmol) se agrega a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 3h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se evaporó el AcOEt y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=1:1 (v/v). El producto se obtiene en 51.8% de rendimiento.

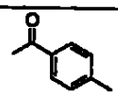
Rf=0.68 (n-hexano:AcOEt=1:5).

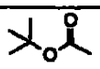
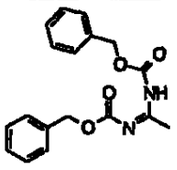
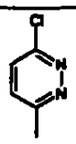
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-2 como se identifican abajo en el Cuadro 6-2.

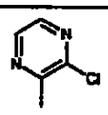
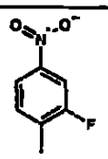
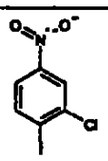


6-2

Cuadro 6-2

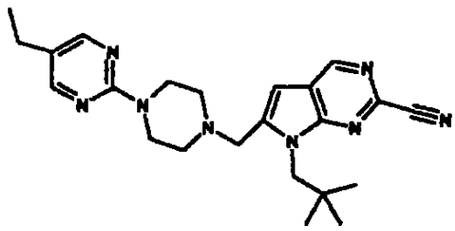
Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz, δ)
6-17		52	0.50 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H), 2.52(s, 3H), 2.60-2.62(m, 4H), 3.35-3.37(m, 4H), 3.85(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.86(d, 2H), 7.87(d, 2H), 8.91(s, 1H),
6-18		67	0.35 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.01(s, 9H), 2.29(s, 3H), 2.48(br, 8H), 3.78(s, 2H), 4.35(s, 2H), 6.57(s, 1H), 8.88(s, 1H),
6-19		49	0.37 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.00(s, 9H), 1.06(t, 3H), 2.40-2.50(br, 10H), 3.78(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.57(s, 1H), 8.88(s, 1H),
6-20		62	0.58 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.01(s, 9H), 2.09(s, 3H), 2.43-2.45(m, 4H), 3.45-3.47(m, 2H), 3.62-3.64(br, 2H), 3.80(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.59(s, 1H), 8.89(s, 1H),

6-21		44	0.28 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H), 2.58-2.60(m, 4H), 3.33-3.35(m, 4H), 3.84(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.64-6.65(m, 2H), 8.28-8.29(m, 2H), 8.92(s, 1H),
6-22		91	0.60 (*n*-hexane:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.01(s, 9H), 1.45(s, 9H), 2.40(br, 4H), 3.43(br, 4H), 3.78(s, 2H), 4.34(s, 2H), 6.58(s, 1H), 8.90(s, 1H),
6-23		60	0.36 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.00 (s, 9H), 2.42 (brs, 4H), 3.51(brs, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 11H), 8.89 (s, 1H).
6-24		47	0.30 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.59 (m ,4H), 3.51 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.91 (s, 1H).
6-25		55	0.20 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H), 2.58 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.92 (s, 1H).
6-26		75	0.37 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.59 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.92 (s, 1H).

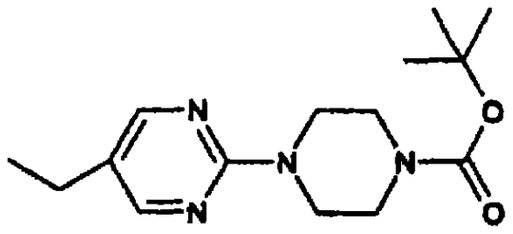
6-27		68	0.25 (*n*-hexano :AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H). 2.63 (m. 4H). 3.47 (m, 4H). 3.86 (s, 2H), 4.38 (s, 2H). 6.61 (s, 1H). 7.89 (d, 1H). 8.10 (d, 1H). 8.91 (s, 1H).
6-28		79	0.40 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H). 2.64 (m. 4H). 3.30 (m, 4H). 3.87 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H). 7.98 (dd, 1H), 8.92 (s, 1H).
6-29		83	0.41 (*n*-hexano :AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H). 2.63-2.71 (m ,4H), 3.18-3.26 (m. 4H). 3.88 (s, 2H), 4.37 (s, 2H). 6.62 (s, 1H). 7.02 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H). 8.26 (d, 1H), 8.92 (s, 1H)

6-30.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A. Éster tert-butilo del ácido 4-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

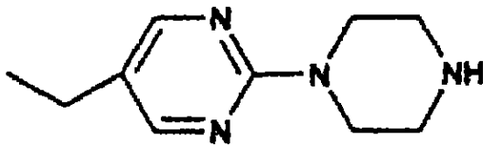


Al éster tert-butilo del ácido piperazin-1-carboxílico (3.543 mmol) en EtOH (13 ml), se le agregó trietilamina (1.5 ml) y 2-cloro-5-etil-pirimidina (3.540 mmol). La mezcla se puso a reflujo con agitación por 6h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apagó con hielo-agua y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró para dar el producto en 41 % de rendimiento.

Rf=0.45 (n-hexano:AcOEt=10:1)

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.19(t, 3H), 1.49(s, 9H), 2.47(q, 2H), 3.49(dd, 4H), 3.76(dd,4H), 8.18(s,2H)

B. 5-Etil-2-piperazin-1-il-pirimidina



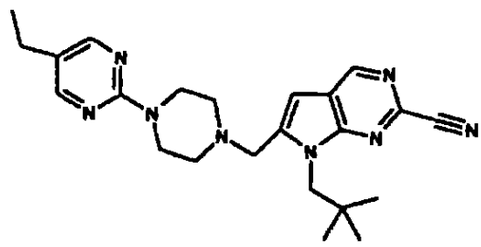
Al éster tert-butilo del ácido 4-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (1.881 mmol) en CH_2Cl_2 (5.5 ml), se agregó ácido trifluoroacético (5.5 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 1h y bicarbonato de sodio saturado a 0°C. La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto con un 89% de rendimiento. El producto crudo se usa para la siguiente etapa sin purificación

Rf=0.33 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (t, 3H), 2.51 (q, 2H), 3.21 (dd, 4H),

4.10 (dd, 4H), 8.22 (s, 2H)

C. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



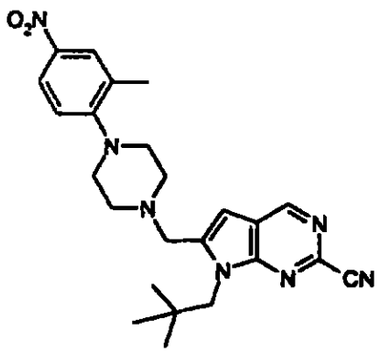
A una suspensión de hidruro de sodio (0.978 mmol) y 18-corona-6 (0.041 mmoles) en DMF (2.5 ml), se agregó 5-etil-2-piperazin-1-il-pirimidina (1.058 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se agregó 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(l-metil-2,4-dioxo-l,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetilo)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-carbonitrilo (0.814 mmol) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 5h y se apagó con hielo agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto con un 60 % de rendimiento.

Rf=0.28 (n-hexano:AcOEt=1:1)

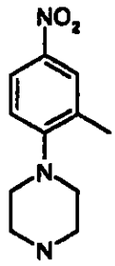
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 5 1.02 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 2.43-2.55 (m, 4H), 3.77-3.84 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.91 (s, 1H)

6-31.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

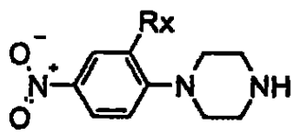


A. 1-(2-Metil-4-nitro-fenil)-piperazina



Una suspensión de piperazina (3.0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (6.0 mmol), y 2-fluoro-5-nitrotolueno (7.5 mmol) en acetonitrilo, se agitó a 50°C por 3 h y después a 100°C por 9.5 h, y se vació en agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto con un 85% de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-3 como se identifican abajo en el Cuadro 6-3.

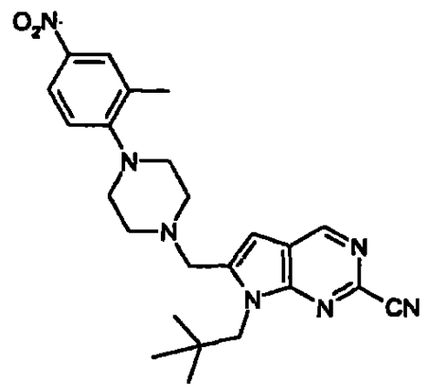


6-3

Cuadro 6-3

Ejemplo No.	Rx	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz, δ)
6-32	—	0.47 (MeOH:CH_2Cl_2=1:4)	($CDCl_3$): 2.37 (s, 3H), 2.99 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 6.98 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.05 (s, 1H).
6-33		0.15 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 3.00-3.05 (m, 4H), 3.05-3.13 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H).

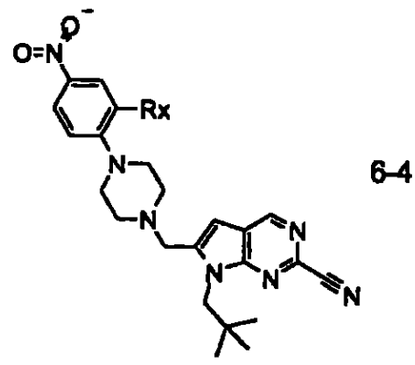
B. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-metil-4-nitro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 1.1 (0.83 mmol) en DMF, se agregaron 1-(2-

metil-4-nitro-fenil)-piperazina (1.0 mmol) y carbonato de potasio (1.0 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente. Después de 14 h, la suspensión amarilla resultante se vacía en agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de para el producto con un 79% de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-3 como se identifican abajo en el Cuadro 6-4.



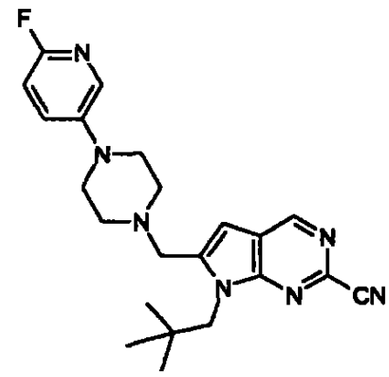
6-4

Cuadro 6-4

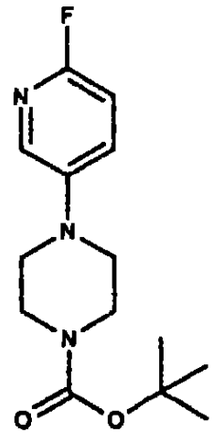
Ejemplos Nos.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400mHz, δ)
6-34	—	79	0.45 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).
6-35		73	0.46 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.08 (s, 9H), 2.57-2.68 (s, 4H), 3.07-3.16 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.91 (s, 1H).

6-36.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A. Éster de tert-butilo del ácido 4-(6-Fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

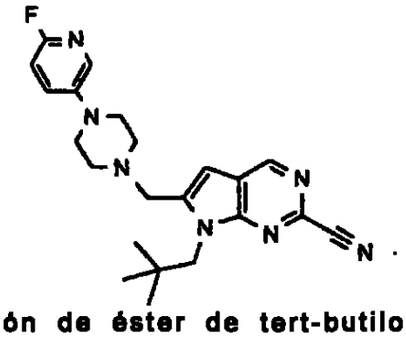


Una suspensión de clorhidrato del éster de tert-butilo del ácido piperazin-1-carboxílico (0.75 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (0.90 mmol), (R)-2, 2'-bis(difenilofosfino)-1,1'-binaftilo (0.038 mmol), acetato de paladio (0.038 mmol) y carbonato de cesio (1.8 mmol) en

tolueno, se agitó a 80°C por 7 h y después 100°C por 4 h, y se vació en agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto con un 43% de rendimiento. Rf=0.61 (n-hexano:AcOEt=1:1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48 (s, 9H), 3.08 (m, 4H), 3.59 (m, 4H). 6.83 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.80(d, 1H).

B. <u>7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(6-fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo</u>



A una solución de éster de tert-butilo del ácido 4-(6-fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (0.32 mmol) in CH_2Cl_2, se agrega ácido trifluoroacético (3.2 mmol) a 0°C, y la solución se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h, la solución es enfriada nuevamente hasta 0°C. A la solución se agregan, DMF, carbonato de potasio (1.9 mmol) y 1.1 (0.28 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente por 2.5 h y se vacía en agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. La purificación por

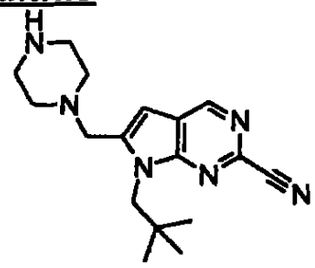
cromatografía en columna de gel de sílice, seguida por el lavado de los sólidos resultantes con MeOH da el producto con un 63% de rendimiento.

Rf= 0.32 (n-hexano:AcOEt=1:1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (s, 9H), 2.63 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.78 (br.s, 1H), 8.91 (s, 1H).

6-37.

<u>7-(2,,2-Dimetil-propil)-6-piperazin-1-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo</u>



Se agregó 4N HCl/dioxano al éster de tert-butilo del ácido 4-[2-ciano-7-(2,2-dimetilo-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico a 0°C y se agita a 25°C por 90 min. Se agrega el éter al residuo para resultar un precipitado, que se recolecta por filtración. El producto crudo se disuelve en MeOH y se purifica por CLAR de fase inversa. Las fracciones (fracción Nos. 23-25) se recolectan y evaporan. El residuo se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se separa por evaporación y se seca in vacuo para resultar en el

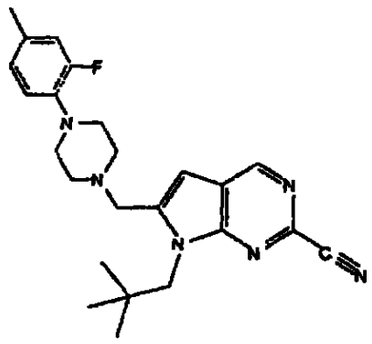
compuesto del título, rendimiento 58.1%,

Rf= 0.30 (CH_2Cl_2:MeOH=8:2).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.01(s, 9H), 2.43(br, 4H), 2.90(br, 4H), 3.76(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.57(s, 1H), 8.89(s, 1H),

6-38.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-dipirimidin-2-carbonitrilo



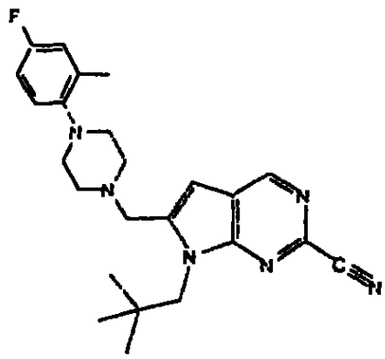
Una suspensión de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-piperazin-1-ilmetilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.32 mmol), 4-bromo-3-fluorotolueno (3.84 mmol), bifenil-2-il-di-tert-butil-fosfano (0.064 mmol), acetato de paladio (0.064 mmol), carbonato de cesio (0.45 mmol) en 1,4-dioxano se agita a 100°C por 24 h y se vacía en agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. Purificación por cromatografía en columna de gel de sílice da el producto con un 18% de rendimiento. Rf= 0.56 (n-hexano:AcOEt=1:1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (m, 4H),

3.05 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.77-6.87 (m. 3H), 8.90 (s, 1H).

6-39.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



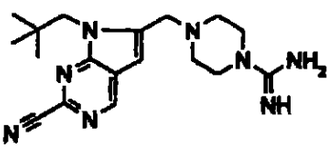
Una suspensión de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-piperazin-1-ilmetilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.20 mmol), 2-bromo-5-fluorotolueno (2.0 mmol), (R)-2, 2'-bis(difenilofosfino)-1, 1'-binaftilo (0.039 mmol), acetato de paladio (0.039 mmol) y carbonato de cesio (0.28 mmol) en tolueno se agita a 110°C por 24 h, y se vacía en agua. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto con un 24% de rendimiento. Rf=0.56 (n-hexano:AcOEt= 1:1)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 6 1.03 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.78-6.91 (m,

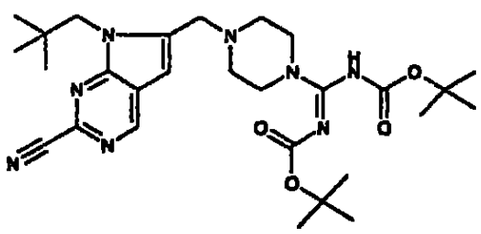
2H), 6.95 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H).

6-40.

4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-carboxamidina



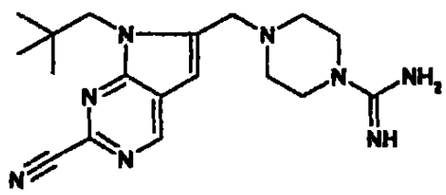
A. Éster tert-butilo del ácido (tert.-butoxicarbonilimino-{4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-metilo)-carbámico



Se disolvieron éster de tert-butilo del ácido (tert.-Butoxicarbonilimino-piperazin-1-il-metilo)-carbámico (1.3 mmol) y 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.86 mmol) en DMF (10 ml), y se agregó carbonato de potasio (2.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche. Agua y AcOEt se agregan y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el producto con un 75 % de rendimiento. Rf=0.50 (n-hexano:AcOEt=1:2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (s, 9H). 1.52 (brs, 18H), 2.52 (t, 4H), 3.59 (brs, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.59 (s,1H), 8.91 (s, 1H).

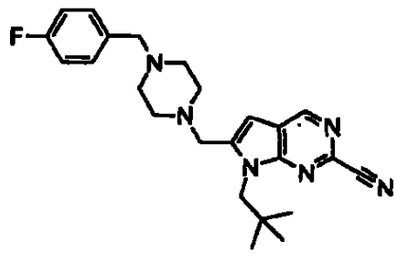
B. 4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetilo]-piperazin-1-carboxamidina



El éster tert-butilo del ácido (tert.-butoxicarbonilimino-{4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-metilo)-carbámico (0.48 mmol) se disuelve en dioxano (10 ml) y se agrega HCl 4N en dioxano (5 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Agua y AcOEt se agregan y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto con un 3 % de rendimiento. Rf= 0.26 (CH_2Cl_2:MeOH=1:4). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.09 (s, 9H), 2.59 (t, 4H), 3.49 (t, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

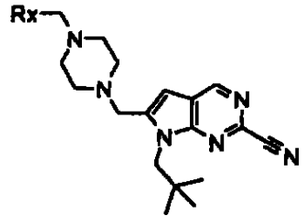
6-41.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



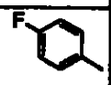
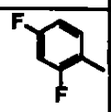
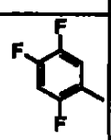
Se disolvieron 7-(2,2-Dimetil-propilo)-6-piperazin-1-ilmetilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.4 mmol) y 1-bromometil-4-fluoro-benceno (0.6 mmol) en DMF (5 ml) se agrega carbonato de potasio (0.6 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 3h. Después de que la mezcla se diluye con AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se evaporó el AcOEt y el residuo se purificó por CLAR de fase inversa. El producto se obtiene en 90.5% de rendimiento. Rf=0.32 (n-hexano:AcOEt=1:5).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-5 como se identifican abajo en el Cuadro 6-5.



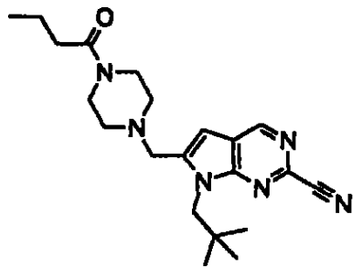
6-5

Cuadro 6-5

Ejemp. Nos.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400mHz, δ)
6-42		30	0.32 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.00(s, 9H), 2.46(br, 8H), 3.46(s, 2H), 3.77(s, 2H), 4.35(s, 2H), 6.57(s, 1H), 6.97(t, 2H), 7.20-7.24(m, 2H), 8.88(s, 1H),
6-43		34	0.38 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.00(s, 9H), 2.47(br, 8H), 3.54(s, 2H), 3.77(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.57(s, 1H), 6.76-6.86(m, 2H), 7.28-7.34(m, 1H), 8.87(s, 1H),
6-44		66	0.55 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.00(s, 9H), 2.48(br, 8H), 3.54(s, 2H), 3.77(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.57(s, 1H), 6.87-6.92(m, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 8.88(s, 1H),

6-45.

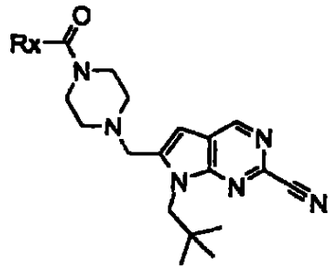
6-(4-Butiril-piperazin-1-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Se disolvieron ácido butírico (0.35 mmol) y 7-(2,2-dimetil-propil)-6-piperazin-1-ilmetilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.29 mmol) en DMF (10ml) y se enfrió con hielo. Se agregaron HOBt (0.42 mmol) y WSCD.HCl (0.42 mmol) a la solución fría, y la mezcla de reacción se agitó a 4°C-25°C durante la noche. Después de que

se agregó cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción, la mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con cloruro de amonio saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora completamente. El producto crudo se aplica a una cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluye con los siguientes solventes: n-hexano:AcOEt=1:1 (v/v), n-hexano:AcOEt=1:4 (v/v) y n-hexano:AcOEt=1:9 (v/v). El solvente del último efluente se eliminó por evaporación y se secó in vacuo para resultar el compuesto del título, rendimiento 43.2%, Rf=0.19 (n-hexano:AcOEt=1:5).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-6 como se identifican abajo en el Cuadro 6-6.



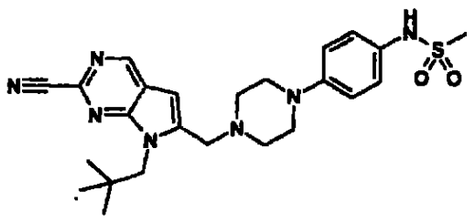
6-6

Cuadro 6-6

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400mHz, δ)
6-46		43	0.19 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 0.96(t, 3H), 1.01(s, 9H), 2.09(s, 3H), 1.61-1.70(m, 2H), 2.91(t, 2H), 2.41-2.46(m, 4H), 3.45-3.48(m, 2H), 3.62-3.64(br, 2H), 3.80(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.59(s, 1H), 8.91(s, 1H).
6-47		35	0.31 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H), 2.09(s, 3H), 2.53-2.55(m, 4H), 3.50-4.3(br, 4H), 3.82(s, 2H), 4.35(s, 2H), 6.60(s, 1H), 7.52-7.63(m, 2H), 8.91(s, 1H), 9.6-10.6(br, 1H).

6-48

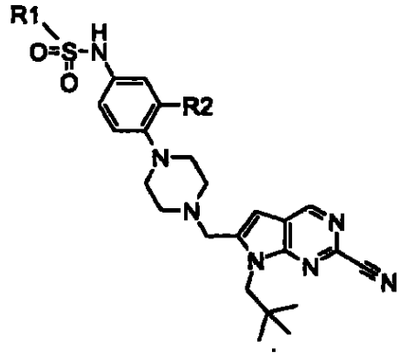
N-{4-[4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperazin-1-il}-fenil)-metansulfonamida



A una suspensión de cantidad catalítica de PtO_2 en MeOH (20ml) y AcOEt (20ml), se agregó 7-(2,2-dimetil-propil)-6-[4-(5-nitro-pirimidin-2-ilo)-piperazin-1-ilmetilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (1.15 mmol) y la mezcla se agita bajo una atmósfera de H_2. Después de agitarse por 3 h, la mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentra bajo presión reducida para dar la

amina cruda. A una solución de la amina cruda en piridina (10 ml), se agregó cloruro de metansulfonilo (1.99 mmol) a 0°C y la mezcla se dejó tibiar a temperatura ambiente y se agitó por 2h. La mezcla de reacción se vacía en hielo-agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; n-hexano:AcOEt =1:1) para dar 296 mg del N-(4-{4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetilo]-piperazin-1-il}-fenil)-metansulfonamida deseada con un 49 % de rendimiento. Rf= 0.52 (AcOEt solamente). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02 (s, 9H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 4H), 3.85 (s, 2H) , 4.37 (s, 2H), 6.17 (brs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.91 (s, 1H)

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-7 como se identifican abajo en el Cuadro 6-7.



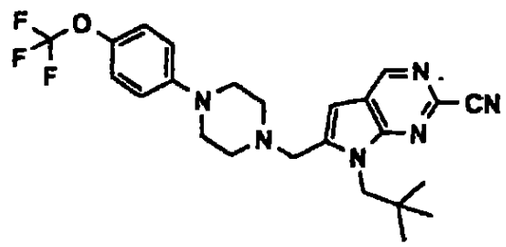
6-7

Cuadro 6-7

Ejemplo No.	R1	R2	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz, δ)
6-49		H	49	0.52 (solo AcOEt)	($CDCl_3$) : 1.02 (s . 9H), 2.55 –2.65 (m , 4H) , 2.94 (s , 3H) . 3.15 – 3.25 (m , 4H) . 3.85 (s . 2 H) . 4.37 (s , 2H) . 6.17 (brs . 1H) , 6.61 (s . 1H) . 6.88 (d , 2H) , 7.15 (d , 2H) , 8.91 (s , 1H)
6-50		H	64.7	0.47 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H). 1.39(t, 3H). 1.61-1.70(m, 2H), 2.60-2.62(m, 4H), 3.04(q, 2H), 3.16-3.18(m, 4H), 3.84(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.07(s, 1H). 6.61(s, 1H), 6.86(d, 2H). 7.14(d, 2H), 8.91(s, 1H),
6-51		H	36.9	0.62 (*n*-hexano:AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H), 2.60-2.65(m, 4H), 3.19-3.21(m, 4H), 3.77(q, 2H), 3.85(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.40(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.86(d, 2H). 7.17(d, 2H), 8.91(s, 1H),
6-52			59	0.17 . (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) : 1.03 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 4H), 2.85-2.92 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.00-7.06

					(m, 2H), 8.90 (s, 1H)
6-53		—F	26	0.19 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)
6-54		—Cl	76	0.18 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 2.59-2.69 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.00-3.11 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)
6-55			57	0.28 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) : 1.03 (s , 9H), 2.56-2.62 (m, 4H), 2.87-2.94 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 8.90 (s, 1H)
6-56		—F	49	0.23 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) : 1.02 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.58-2.68 (m, 4H), 3.05-3.14 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 8.91 (s, 1H).

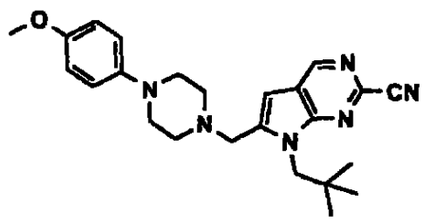
Se prepararon similarmente los siguientes compuestos 6-51 al 6-62.



6-57

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

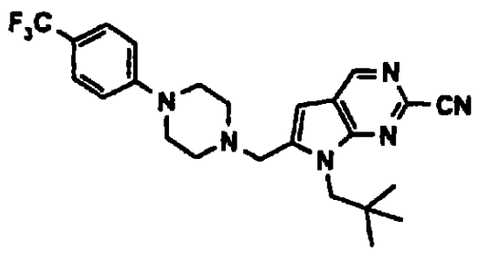
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 2.63 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.84 (s, 2H); 4.37 (s, 2H); 6.61 (s, 1H); 6.87 (d, 2H)); 7.10 (d, 2H); 8.89 (s, 1H). MH+: 473



6-58

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

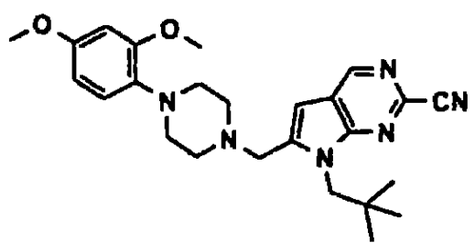
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 2.62 (m, 4H); 3.08 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 4.37 (s, 2H), 6.62 (s, 1H); 6.8-6.95 (m, 4H); 8.91 (s. 1H). MH+: 419



6-59

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-ilmetilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

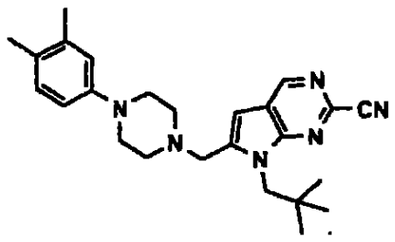
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 2.62 (m, 4H); 3.28 (m, 4H), 3.84 (s, 2H); 4.34 (s, 2H); 6.62 (s, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 8.91 (s, 1H). MH+ 457



6-60

6-[4-(2,4-Dimetoxi-fenilo)-piperazin-1-ilmetilo]-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

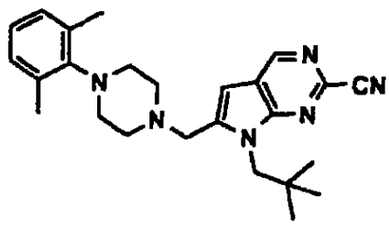
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 2.64 (m, 4H); 2.9-3.1 (bs, 4H); 3.76 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.84 (s, 2H); 4.38 (s, 2H), 6.4-6.5 (m, 2H); 6.51 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 8.89 (s, 1H). MH+ 449



6-61

6-[4-(3,4-Dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetilo]-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

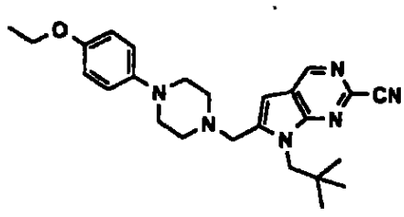
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 2.18 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.60 (m, 4H); 3.13 (m, 4H); 3.84 (s ,2H); 4.37 (s, 2H); 6.62 (s, 1H); 6.67 (m, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 8.91 (s, 1H).MH+:417



6-62

6-[4-(2,6-Dimetil-fenilo)-piperazin-1-ilmetilo]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

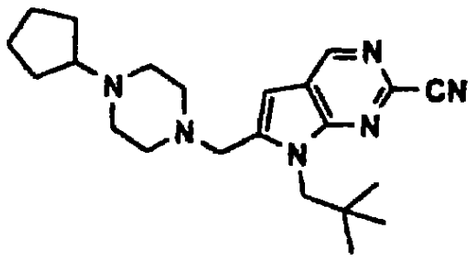
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 2.16 (s, 6H); 2.55 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 3.82 (s, 2H); 4.41 (s, 2H); 6.62 (s, 1H); 6.97 (m, 3H); 8.91 (s, 1H). MH+: 417



6-63

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-(4-etoxi-fenilo)-piperazin-1-ilmetilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

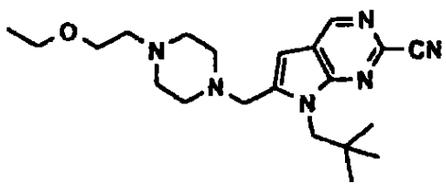
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.03 (s, 9H); 1.38 (t, 3H); 2.61 (m, 4H); 3.08 (m, 4H); 3.83 (s, 2H); 3.98 (q, 2H); 4.35 (s, 2H), 6.60 (s, 1H); 6.8-6.95 (m, 4H); 8.91 (s, 1H). MH+: 433



6-64

6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-ilmetilo)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.00 (s, 9H); 1.3-1.9 (m, 8H); 2.1-2.8 (bm, 9H); 3.76 (s, 2H): 4.34 (s, 2H); 6.56 (s, 1H); 8.81 (s, 1H). MH+: 381

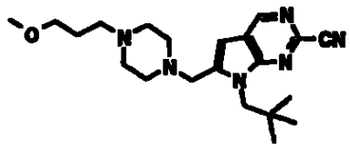


6-65

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.00 (s, 9H); 1.18 (t, 3H); 2.3-2.7 (bm, 8H); 2.58 (t,

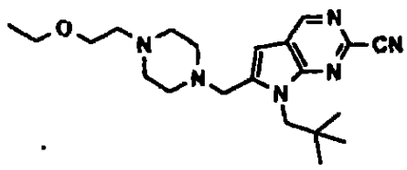
2H); 3.59 (q, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.78 (s, 2H); 4.34 (s, 2H), 6.56 (s, 1H); 8.89 (s, 1H). MH+: 385



6-66

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(3-metoxi-propilo)-piperazin-1-ilmetilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

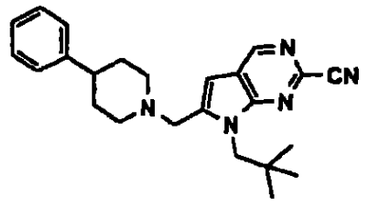
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.98 (s, 9H); 1.73 (m, 2H); 2.3-2.6 (m, 10H); 3.30 (s, 3H); 3.40 (t, 2H); 3.76 (s, 2H); 4.33 (s, 2H), 6.55 (s, 1H); 8.87 (s, 1H). MH+: 385



6-67

7-(2,2-Dimetilo-propil)6-[4-(2-metoxi-etil-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.00 (s, 9H); 2.4-2.7 (bm, 8H); 2.58 (t, 2H): 3.35 (s, 3H); 3.50 (t, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.78 (s, 2H); 4.34 (s, 2H), 6.56 (s, 1H); 8.88 (s, 1H). MH+: 371



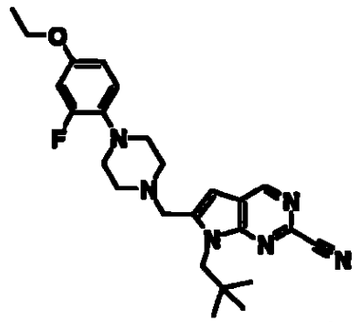
6-68

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

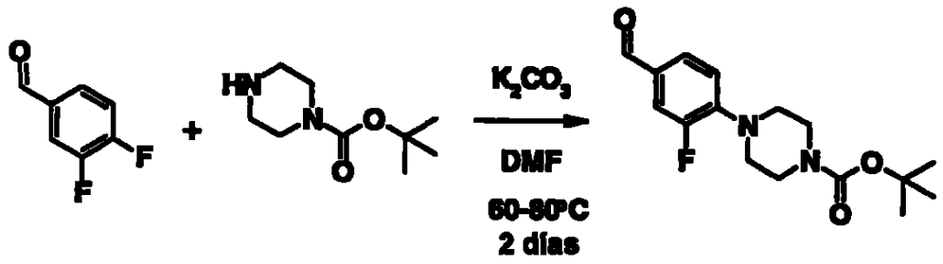
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 2 rotámeros): 1.03 (s, 9H); 1.6-1.9 (m, 3H); 2.17 (bt. 1H); 2.51 (m, 1H); 2.93 (bd, 1H); 3.80 (s, 1H); 4.26 (s, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.71 (s, 0.5 H); 4.84 (s, 0.5H); 6.59 (s, 0.5H); 6.76 (s, 0.5H); 7.1-7.4 (m, 3H); 8.81 (s, 0.5H); 8.96 (bs, 0.5H). MH+: 388

6-69

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A. Éster tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

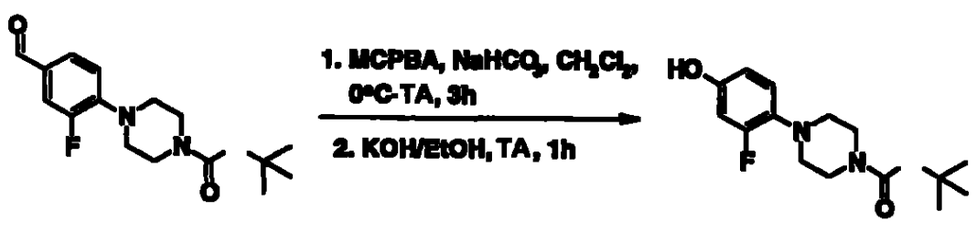


Se disolvieron 3,4-Difluoro-benzaldehído (281 mmol) y éster de tert-butilo del ácido piperazin-1-carboxílico (366 mmol), se disuelve en DMF (400 ml) y carbonato de potasio (422 mmol) se agrega a la solución. La mezcla de reacción se calienta a 100°C por 24h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=3:1 (v/v).

Rf=0.23 (n-hexano:AcOEt = 3:1).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49 (s, 9H), 3.20-3.23 (m. 4H), 3.59-3.62 (m, 4H). 6.98 (t, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

B. Éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

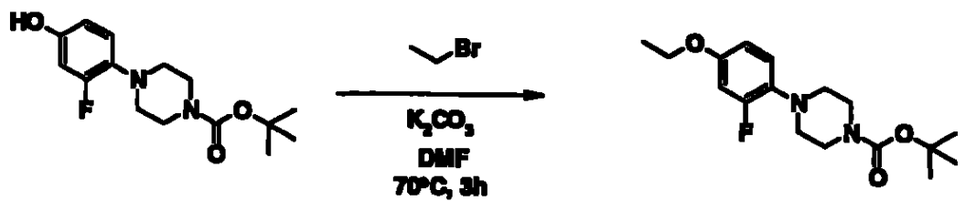


A una solución del éster de tert-butilo del ácido 4-(2-fluoro-4-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (97 mmol) en CH_2Cl_2 (600 ml), se agregó ácido m-cloroperbenzoico (194 mmol) a 0°C por 5 min y $NaHCO_3$ (243 mmol) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C por 20 min y a temperatura ambiente por 1h. A la mezcla, se le agrega ácido m-cloroperbenzoico (48.5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1h, se apaga lentamente con $NaHCO_3$ saturado a 0°C y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se evapora. Al residuo, se le agrega 10 % de KOH/EtOH a 0°C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se evapora y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente; n-hexano, n-hexano :AcOEt=5:1, n-hexano :AcOEt=4:1, n-hexano :AcOEt=3:1) para dar 8.5 g del éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico deseado

Rf=0. 47 (n-hexano:AcOEt =1:1).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 1.50-2.00 (br, 1H), 2.91-2.94 (m, 4H), 3.57-3.59 (m, 4H), 6.53-6.62 (m, 2H), 6.83 (t, 1H).

C. Éster de tert-butilo del ácido 4-(4-Etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

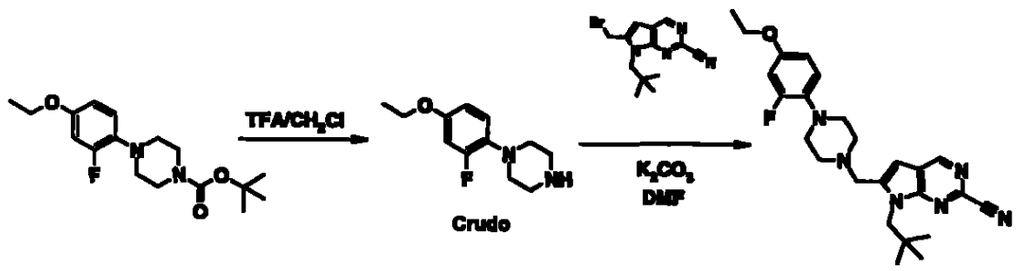


Se disolvieron éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (17 mmol) y bromuro de etilo (21 mmol) en DMF (50 ml) y se agregó carbonato de potasio (21 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se calienta a 70°C por 3h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano, n-hexano:AcOEt=4:1 (v/v).

Rf=0.68 (n-hexano:AcOEt = 4:1).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.92-2.95 (m, 4H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.97 (q, 2H), 6.59-6.66 (m, 2H), 6.87 (t, 1H).

D. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7.H.-pirrolo[2,3-.d.]pirimidin-2-carbonitrilo



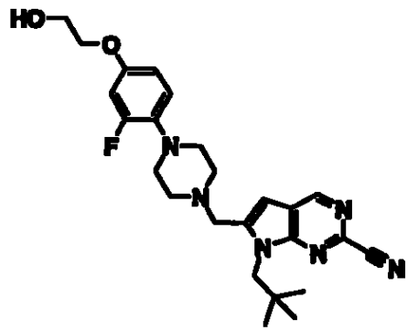
A una solución del éster de tert-butilo del ácido 4-(4-Etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (12 mmol) en $CH2Cl_2$ (150 ml), se agregó TFA (29 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1h. El solvente se separa por evaporación y se seca para dar el producto crudo, 1-(4-etoxi-2-fluoro-fenil)-piperazina. Al producto crudo en DMF (50 ml), se le agrega carbonato de potasio (30 mmol) sucesivamente a 0°C. La mezcla se agita a 0°C por 15 min. Se agrega 6-Bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7.H.-pirrolo[2,3-.d.] pirimidin-2-carbonitrilo (12 mmol) a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3h y se apaga con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con H20, salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=2:1 (v/v). Rf=0.26 (n-hexano:AcOEt = 2:1).

^{1}H-NMR (400MHz. $CDCl_3$) δ: 1.02 (s, 9H), 1.38 (t. 3H). 2.62-2.64 (m. 4H), 3.00-3.02 (m, 4H), 3.84 (s, 2H). 3.96 (q, 2H), 4.38(s, 2H), 6.58-

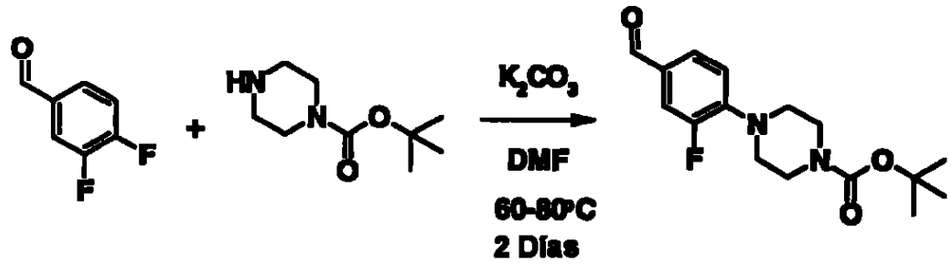
6.65 (m. 2H), 6.87 (t. 1H), 8.90 (s. 1H).

6-70

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7.H.-pirrolo[2,3-.d.]pirimidin-2-carbonitrilo



A. Éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico



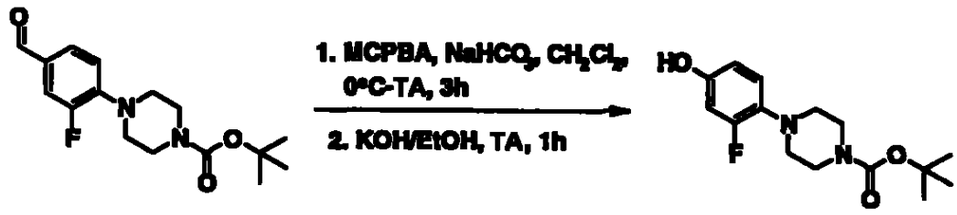
Se disuelven 3,4-Difluoro-benzaldehído (281 mmol) y éster de tert-butilo del ácido piperazin-1-carboxílico (366 mmol) en DMF (400 ml) y se agrega carbonato de potasio (422 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se calienta a 100°C por 24h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice

usando n-hexano:AcOEt=3:1 (v/v).

Rf=0.23 (n-hexano:AcOEt = 3:1).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (s, 9H), 3.20-3.23 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H). 6.98 (t, 1H),7.52-7.60 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

B. Éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico



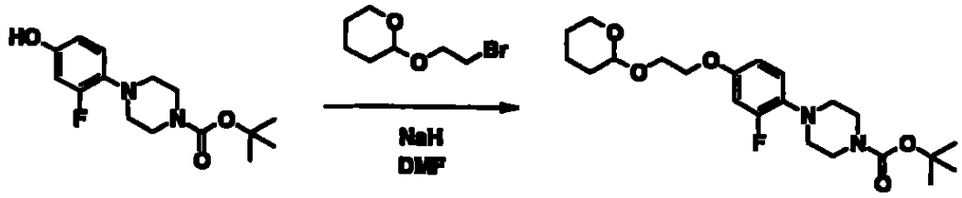
A la solución de éster de tert-butilo del ácido 4-(2-fluoro-4-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (97 mmol) en CH_2Cl_2 (600 ml), se agrega ácido m-cloroperbenzoico (194 mmol) a 0°C por 5 min y se agrega NaHCO3 (243 mmol) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C por 20 min y a temperatura ambiente por 1h. A la mezcla se le agrega ácido m-cloroperbenzoico (48.5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1h, se apaga lentamente con NaHCO3 saturado a 0°C y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con NaHCO3 saturado, salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se evapora. Al residuo se le agrega, 10 % KOH/EtOH a 0°C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se evapora y el residuo

se cromatografía en gel de sílice usando n-hexano, n-hexano :AcOEt=5:1, n-hexano :AcOEt=4:1, n-hexano :AcOEt=3:1 para dar el éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Rf=0. 47 (n-hexano:AcOEt =1:1).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 1.50-2.00 (br, 1H), 2.91-2.94 (m, 4H), 3.57-3.59 (m,4H), 6.53-6.62 (m, 2H), 6.83 (t, 1H).

C. Éster de tert-butilo del ácido 4-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-carboxílico

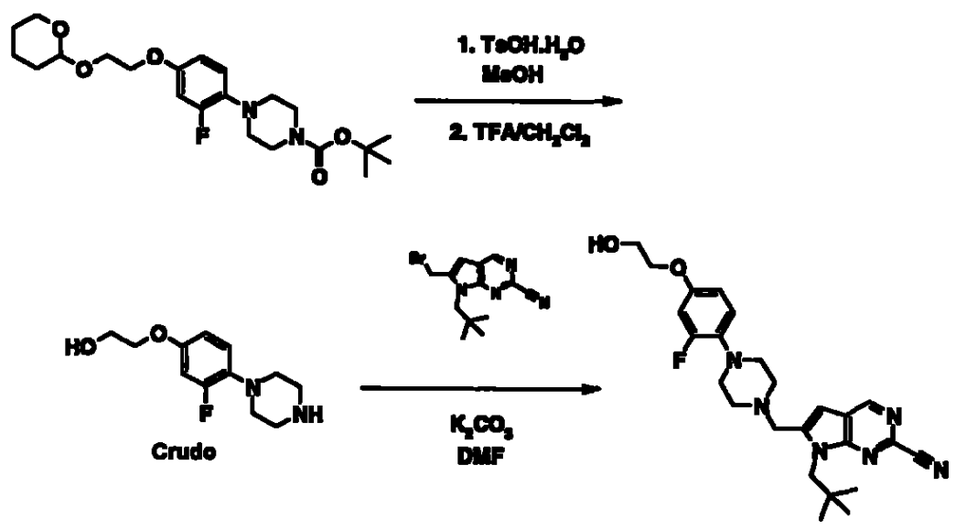


A una suspensión de NaH (21.3 mmol) en DMF (50 ml), se le agregó éster de tert-butilo del ácido 4-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (17.8 mmol) sucesivamente a 0 °C. A la mezcla se le agrega 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidro-2H-pirano (24.9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con hielo-agua y se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con H20, salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en gel de sílice usando n-hexano, n-hexano:AcOEt=6:1, n-hexano AcOEt=4:1 da el Ester de tert-butilo del ácido 4-{2-Fluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-carboxílico deseado.

Rf=0.53 (n-hexano:AcOEt =1:1).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 1.51-1.85 (m, 7H), 2.92-2.95 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 5H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H). 4.08-4.15 (m, 1H), 4.69 (t, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.87 (t, 1H).

D. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7.H.-pirrolo[2,3-.d.]pirimidin-2-carbonitrilo



Se agregó monohidrato del ácido p-toluensulfónico (45.2 mmol) al éster de tert-butilo del ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-carboxílico (22.6 mmol) in MeOH (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1.5h. Después de que la mezcla se extrae con AcOEt, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El solvente se evapora. Al residuo en

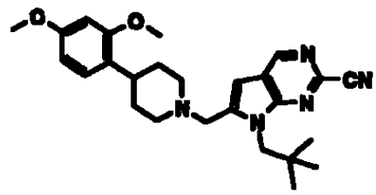
CH_2Cl_2 (9 ml), se le agrega TFA (17.5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1h. El solvente se separa por evaporación y se seca para dar un producto aceitosos crudo café, 2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenoxi)-etanol. Al producto crudo en DMF (100 ml), se le agregó carbonato de potasio (113 mmol) sucesivamente a 0°C. La mezcla se agita a 0°C por 15 min. Se agrega 6-Bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7.H.-pirrolo[2,3-.d.] pirimidin-2-carbonitrilo (22.6 mmol) a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3h y se apaga con cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con H_2O, salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=3:2 (v/v).

Rf=0.42 (n-hexano:AcOEt=1:5).

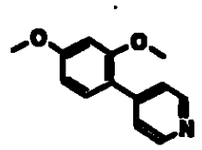
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (s, 9H). 1.94 (t, 1H), 2.62-2.64 (m, 4H), 3.01-3.03 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.92-3.96 (m, 2H), 4.01-4.04 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.62-6.69 (m, 2H),8.90 (s, 1H).

6-71

6-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

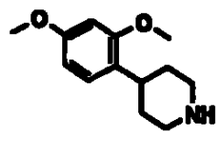


A.4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridina



El reactivo de Grignard, preparado de magnesio (5 g) y 1-Bromo-2,4-dimetoxibenceno (38 g) en THF (300 ml), se agrega a temperatura ambiente a la sal de clorhidrato de 4-Bromo-piridina en THF (10 ml). La mezcla se calienta bajo reflujo por 2 horas y después se evapora hasta sequedad. El residuo se toma en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se neutraliza con solución de hidróxido de sodio 4M y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio, se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=1:1 (v/v). MS-APCI$^+$ $(M+H)^+$ =216

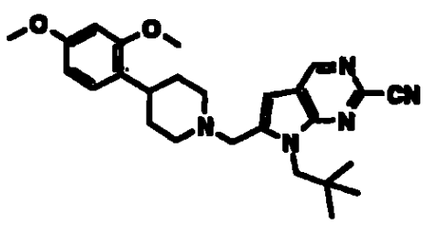
B.4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperidina



Se disuelve 4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridina (6.9 g) en una mezcla de etanol (140 ml) y ácido clorhídrico concentrado (3.5 ml). Se agrega PtO_2 (0.7 g) y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno por 8 horas. El catalizador se filtra completamente y la

solución se evapora hasta sequedad. MS-APCI$^+$ $(M+H)^+$ = 222

C. 6-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Se disuelven 6-Bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (2.2 g) y 4-(2.4-Dimetoxi-fenil)-piperidina (2.0 g) en Acetona (30 ml) y se agrega carbonato de potasio (3.6 g) a la solución. La mezcla de reacción se agita por 6 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se evapora el acetato de etilo y el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice usando n-hexano:AcOEt =1:1 (v/v).

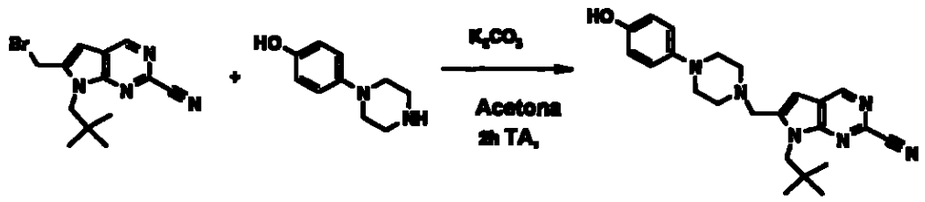
pf: 60-63°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.02 (s. 9H); 1.5-1.9 (m. 4H); 2.19 (bt. 2H); 2.8-3.0 (m, 3H); 3.7-3.9 (m, 8H); 4.39 (s. 2H); 6.4-6.5 (m, 2H); 6.58 (bs, 1H); 7.08 (d, 1H); 8.88 (s, 1H).

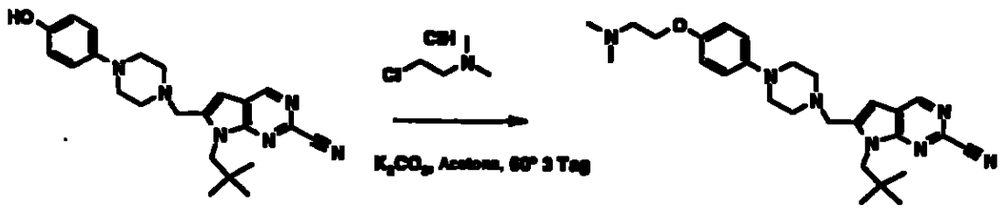
MS-APCI$^+$ $(M+H)^+$ = 448

6-72

6-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



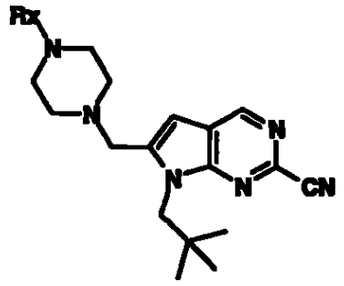
Se agitaron 0.5 g de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo, 0.7 g de 4-piperazin-1-il-fenol y 1.1 g de carbonato de potasio en 5 ml de acetona a 25°C por 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo/agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. Después de la trituración con diclorometano, se obtiene el 7-(2,2-dimetil-propil)-6-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.



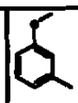
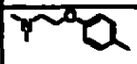
Se agitaron 0.24 g de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y 0.128 g de clorhidrato de dimetilaminoetano en 2 ml de acetona en presencia de 0.41 g de carbonato de potasio. Después de 18 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo/agua, se seca sobre sulfato

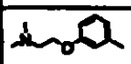
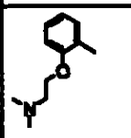
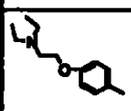
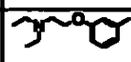
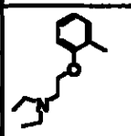
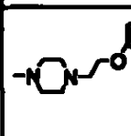
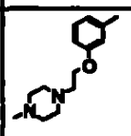
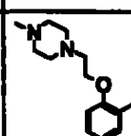
de magnesio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2/MeOH produciendo 6-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo como una cera incolora

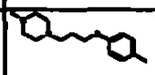
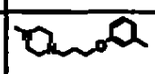
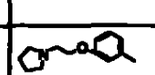
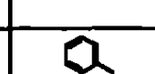
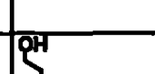
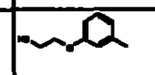
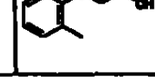
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-8 como se identifican abajo en el Cuadro 6-8.

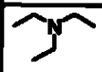


6-8

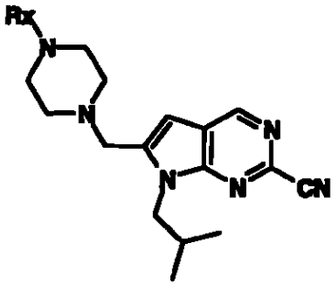
6-73		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 2.62 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.4-6.55 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 8.91 (s, 1H). MH^+: 419.
6-74		6-{4-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 2.37 (s, 6H), 2.61 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 476

		2-carbonitrile	
6-75		6-{4-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 2.40 (s, 6H), 2.59 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.35-6.55 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 476
6-76		6-{4-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 2.37 (s, 6H), 2.63 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H), 8.85 (s, 1H). MH^+: 476
6-77		6-{4-[4-(2-Dietilamino-etoxi)fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.10 (t, 6H), 2.61 (m, 4H), 2.71 (q, 4H), 2.92 (t, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 8,89 (s, 1H). MH^+: 504.
6-78		6-{4-[3-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.10 (t, 6H), 2.60 (m, 4H), 2.68 (q, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.35-6.55 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 504
6-79		6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.08 (t, 6H), 2.5-2.8 (m, 8H), 2.93 (t, 2H), 3.09 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.8-7.05 (m, 4H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 504
6-80		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.5-3.0 (m, 16H), 3.08 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 531.
6-81		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 ((s, 9H); 2.33 ((s, 3H), 2.3-2.8 ((m, 12H), 2.60 ((t, 2H), 3.18 ((m, 4H), 3.83 ((s, 2H), 4.08 ((t, 2H), 4.36 ((s, 2H), 6.4-6.6 ((m, 3H), 6.60 ((s, 1H), (7.14(t, 1H), 8.89 ((s, 1H). MH^+: : 531
6-82		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.4-2.9 (m, 12H), 2.84 (t, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 531

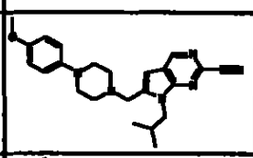
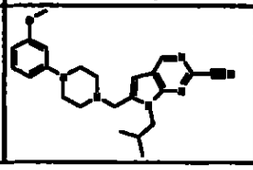
		d]pirimidin-2-carbonitrilo	
6-83		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 14H), 3.07 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 545.
6-84		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.03 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 14H), 3.18 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.35-6.55 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 8.90 (s, 1H). MH^+: 545
6-85		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 2.03 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 14H), 3.08 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 545
6-86		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 502.
6-87		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 1.82 (m, 4H), 2.5-2.75 (m, 8H), 2.91 (t, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.4-6.55 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 8.89 (s, 1H), MH^+: 502
6-88		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.82 (m, 4H), 2.4-2.8 (m, 8H), 2.95 (t, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.8-7.05 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 502
6-89		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: Clorohidrato 0.99 (s, 9H), 3.30 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.01 (m, 2H), (7.20m, 3H), 9.16 (s, 1H). MH^+: 449
6-90		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4[3-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (sm 9H), 2.61 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.4-6.7 (m, 4H), 7.14 (t, 1H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 449.
6-91		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 ((s, 9H), 2.80 ((m, 4H), 3.18 ((m, 4H), 3.69 ((m, 2H), 3.99 ((s, 2H), 4.17 ((m 2H), 4.47

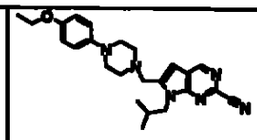
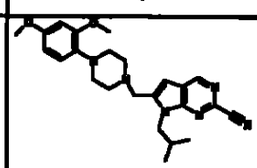
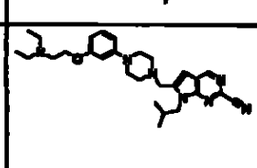
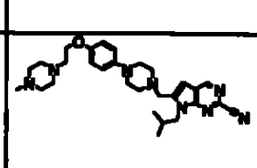
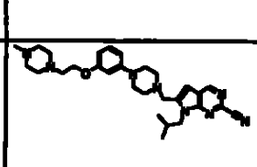
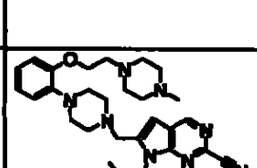
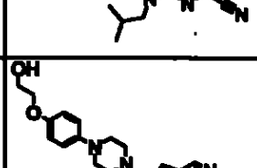
		ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	((s 2H), 6.68 ((s, 1H), 6.95-7.15 ((m, 4H), 8.91 ((s, 1H). MH^+: 449
6-92		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.00 (s, 9H), 1.44 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 2.3-2.9 (m, 16H), 3.76 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 424.
6-93		6-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.99 (s, 9H), 1.04 (t, 6H), 2.4-2.7 (m, 16H), 3.76 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H). MH^+: 412.
6-94		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.99 (s, 9H), 1.5-1.9 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (m, 8H), 2.98 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 410.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-9 como se identifican abajo en el Cuadro 6-9.



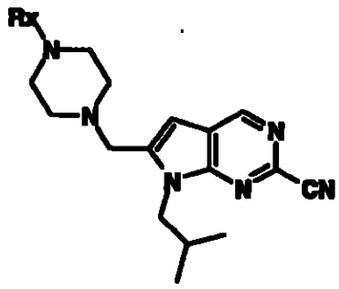
6-9

Ejem. No.	Rx		^1H RMN (400 MHz , β)
6-95		7-Isobutil-6-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 3.77 (m, 5H), 4.26 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.86 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 405.
6-96		7-Isobutil-6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.79 (s, 3H). 4.27 (d, 2H), 8.4-8.6 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 8.90 (s, 1H). MH^+: 405

6-97		8-[4-(4-Etoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.68 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.26 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.84 (m, 4H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 419
6-98		8-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 ((d, 6H), 2.36 ((m, 1H), 2.71 ((m, 4H), 3.01 ((m, 4H), 3.78 ((s, 5H), 3.83 ((s, 3H), 4.28 ((d, 2H), 6,39-6.47 ((m, 2H), 6.58 ((s, 1H), 6.86 ((m, 1H), 8.88 ((s, 1H). MH^+: : 435
6-99		8-(4-[3-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil)-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 1.11 (t, 6H), 2.36 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 8H), 2.93 (t, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.4-6.55 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 8.89 (s, 1H). MH^+:
6-100		7-Isobutil-8-(4-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.93 ((d, 6H), 2.37 ((m, 1H), 2.49 ((bs, 3H), 2.6-2.9 ((m, 14H), 3.09 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.86 (m, 4H), 8.90 (s, 1H). MH^+: 517
6-101		7-Isobutil-8-(4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.91 (d, 6H), 2.2-2.4 (m, 4H), 2.4-2.8 (m, 12H), 2.82 (t, 2H), 3.17 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.35-6.55 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 517
6-102		7-Isobutil-8-(4-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.35-2.8 (m, 13H), 2.83 (t, 2H), 3.08 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.26 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 517
6-103		8-(4-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil)-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 ((d, 6H), 2.34 ((m, 1H), 2.72 ((bs, 4H), 3.13 ((bs, 4H), 3.79 ((s, 2H), 3.92 ((m, 2H), 4.03 ((m, 2H), 4.25 ((d, 2H), 6.59 ((s, 1H), 6.8-7.0 ((m, 4H), 8.88 ((s, 1H). MH^+: 435

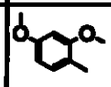
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-10 como se identifican abajo en

el Cuadro 6-10.

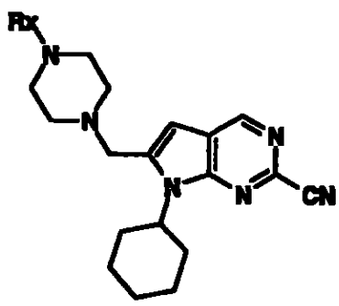


6-10

6-10

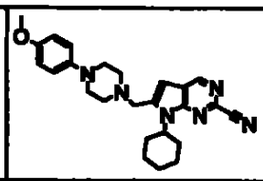
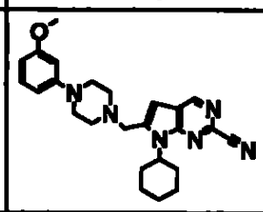
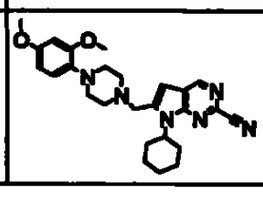
6-104		8-[4-(4-Metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7-(3-metil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (d, 6H), 1.72 (m, 3H), 2.67 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.77 (m, 5H), 4.42 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.8-6.95 (m, 4H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 419.
6-105		8-[4-(3-Metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7-(3-metil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.04 (d, 6H), 1.65-1.85 (m, 3H), 2.67 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 6.4-6.6 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 8.95 (s, 1H). MH^+: 419.
6-106		8-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7-(3-metil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (d, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 3.74 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 4.41 (m, 2H), 6.4-6.6 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 449.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 6-11 como se identifican abajo en el Cuadro 6-11.



6-11

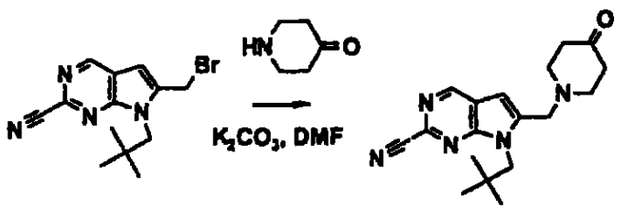
6-11

6-107		7-Ciclohexil-6-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.3-2.0 (m, 8H), 2.66 (m, 6H), 3.08 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H), 8.86 (s, 1H). MH^+: 431.
6-108		7-Ciclohexil-6-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.3-2.0 (m, 8H), 2.65 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 8.87 (s, 1H), MH^+: 431
6-109		7-Ciclohexil-6-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.3-2.0 (m, 8H), 2.65 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 6.35-6,55 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 8.84 (s, 1H). MH^+: 461

El ejemplo 7 describe la preparación de 6-piperidinilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Ejemplo 7-1.

<u>7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo</u>



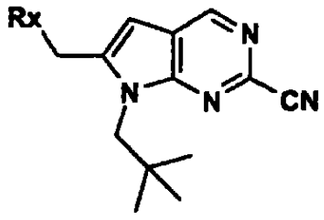
A una solución de 100 mg (0.32 mmoles) de 6-bromometilo-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y 150 mg (0.96 mmoles) de piperidin-4-ona en 5 ml de DMF , se agregaron 88 mg (0.64 mmoles) de K_2CO_3 a temperatura ambiente. Después de

agitarse por 18 horas, la mezcla de reacción se apagó con H_2O y la mezcla se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 96 mg del 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 92 % de rendimiento.

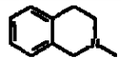
^{1}H NMR (400MHz, CDCl3, δ) ;1.03(s ,9H), 2.47(t, 4H), 2.78(t, 4H), 3.90(s, 2H) , 4.37(s ,2H), 7.26(s ,2H), 8.91(s, 1H)

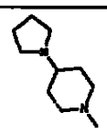
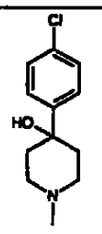
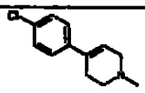
Rf:= 0.26 (AcOEt:n-Hexano=1:1)

Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 7-1 como se identifican abajo en el Cuadro 7-1.



Cuadro 7-1

Ejemplo No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
7-2		89.7	0.85 (*n*-Hexano:éter=1:5).	$CDCl_3$: 1.01 (s, 9H), 2.76 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 3H), 8.91 (s, 1H)

7-3		60	0.20 (CH_2Cl_2 : MeOH=9:1)	DMSO-d_6:0.96 (s , 9H) , 1.32-1.47 (m , 2H) , 1.58-1.71 (m , 4H) , 1.73-1.85 (m , 2H) , 1.88-2.15 (m , 3H) , 2.36-2.51 (m , 4H) , 2.71-2.81 (m , 2H) , 3.79 (s , 2H) , 4.32 (s , 2H) , 6.78 (s , 1H) , 9.07 (s , 1H)
7-4		51	0.30 (n-hexano:AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.02 (s , 9H) , 1.73 (brd , 2H) , 2.08 (m , 2H) , 2.55 (m , 2H) , 2.72 (brd , 2H) , 3.84 (s , 2H) , 4.37 (s , 2H) , 6.61 (s , 1H) , 7.32 (d , 2H) , 7.43 (d , 2H) , 8.90 (s , 1H).
7-5		29	0.47 (*n*-Hexano-Éter =1:1).	$CDCl_3$: 1.02 (s , 9H) , 2.52 (br , 2H) , 2.73 (t , 2H) , 3.16-3.18 (m , 2H) , 3.91 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 6.03-6.05 (m , 1H) , 6.63 (s , 1H) , 7.27-7.32 (m , 4H) , 8.90 (s , 1H)) , 9.07 (s , 1H)

7.6

<u>7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-hidroxiimino-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo</u>

A una solución de 100 mg (0.030 mmoles) de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y 0.047 ml (0.75 mmoles) de piridina en 5 ml de CH_2Cl_2, se agregaron 52 mg (0.75 mmoles) de hidroxilamina a temperatura ambiente. Después e agitarse por 24 horas, la mezcla de reacción se

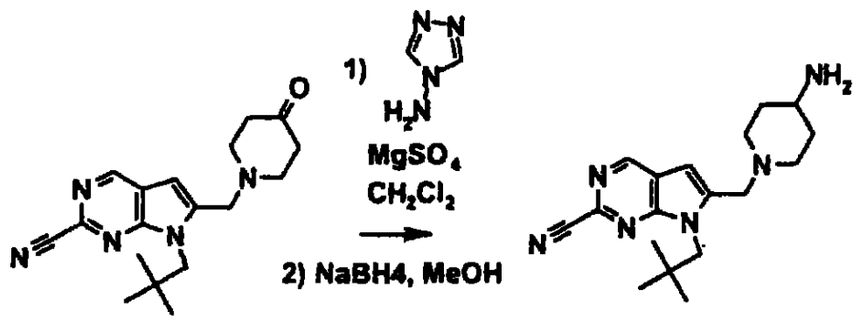
apagó con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgS04 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 100 mg del 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-hidroxiimino-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 98% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.01(s, 9H), 1.55(s, 1H), 2.35 (t, 2H), 2.56(t, 2H), 2.58(t, 2H), 2.64(t, 2H), 3.81(s, 2H), 4.36(s ,2H), 6.59(s, 1H), 8.90 (s, 1H)

Rf= 0.47 (AcOEt)

7-7.

6-(4-Amino-piperidin-1-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A la mezcla de 100 mg (0.30 mmoles) de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo, 40 mg (0.60 mmoles) de [1,2,4]triazol-4-ilamina y 0.16 ml (1.1 mmoles) de trietilamina en 5 ml de CH_2Cl_2; se agregaron 58 mg (0.48

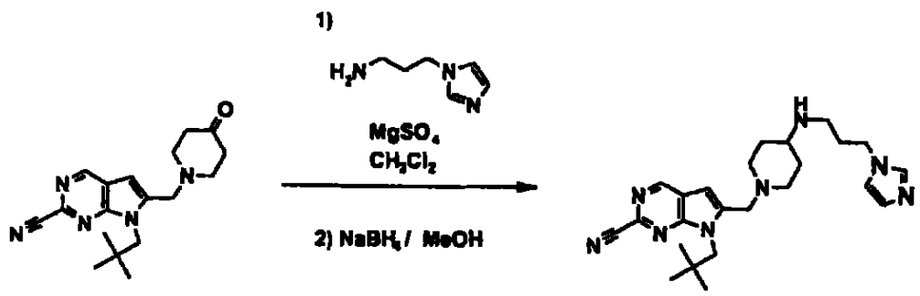
mmoles) de $MgSO_4$ a temperatura ambiente y la mezcla se agita por 17.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida para dar la imina cruda. A una solución de imina cruda en 5 ml de MeOH, se agregaron 13 mg (0.33 mmoles) de $NaBH_4$ a -10- -20° C, y la mezcla de reacción se agita a 0°C por 1 h. Después de la adición de 5 ml de acetona, la mezcla se concentra, se diluye con H_2O y después se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 85 mg de 6-(4-amino-piperidin-1-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado en 85 % de rendimiento.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ), 1.00 (s, 9H), 1.51-1.62(m ,4H), 1.87-1.91(m, 2H), 2.21(brt, 2H), 2.70-2.71(m ,2H), 3.76(s ,3H), 4.35(s , 2H), 6.55 (s ,IH), 8.88(s, 1H)

Rf=0.16(AcOEt :n-Hexano=4:1)

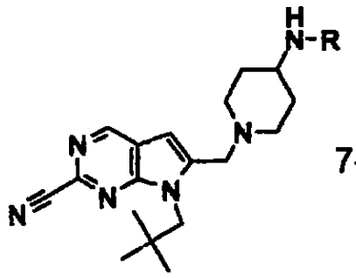
7-8

Preparación de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(3-imidazol-1-il-propilamino)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



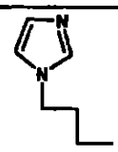
A la mezcla de 100 mg (0.30 mmoles) de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(4-oxo-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo, se agregaron 60 mg (0.48 mmoles) de 3-imidazol-1-il-propilamina y 0.15 ml (1.1 mmoles) de trietilamina en 5 ml de CH_2Cl_2, 58 mg (1.1 mmoles) de $MgSO_4$ a temperatura ambiente. La mezcla se agita por 15.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra para separar el $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida para dar la imina cruda. A una solución de imina cruda en 5 ml de MeOH, se agregaron 13 mg (0.33 mmoles) de $NaBH_4$ a –10- -20°C, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4.5 horas. Después de la adición de 5 ml de acetona, la mezcla se concentra, se diluye con H_2O, y se extrae después con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo es purificado en cromatografía en columna de gel de sílice para dar 95 mg del 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(3-imidazol-1-il-propilamino)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado en 73% de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 7-2 como se identifican abajo en el Cuadro 7-2.



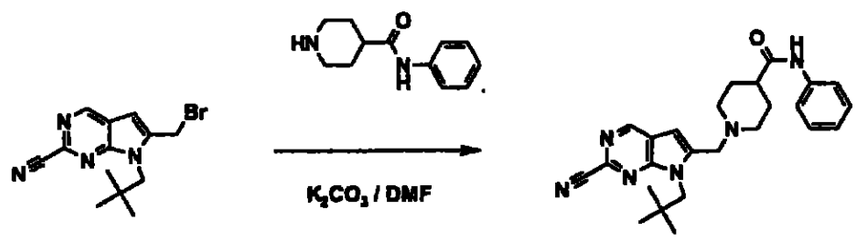
7-2

Cuadro 7-2

Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}HRMN (400 MHz, δ)
7-9		73	0.09 (MeOH)	MeOH-d_4; 1.01 (s, 9H), 1.35-1.39 (m, 2H). 1.84-1.87 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.12 (brt, 2H), 2.38-2.48 (m, 1H). 2.56 (t, 2H), 2.84 (brd, 2H). 3.83 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.40(s, 2H). 6.74(s, 1H). 6.95 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H). 8.94 (s, 1H)
7-10		76	0.07 (AcOEt:MeOH=9:1)	$CDCl_3$: 0.25-0.33 (m, 2H), 0.43-0.46 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 1.29-1.42 (m, 2H). 1.81-1.93 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H). 2.54-2.67 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.75 (s, 2H). 4.37 (s, 2H). 6.54 (s, 1H). 8.87 (s, 1H)

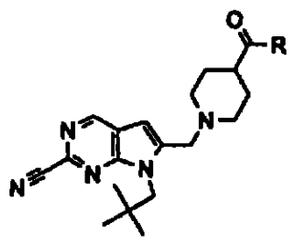
7.11

Preparación de la fenilamida del ácido 1-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico



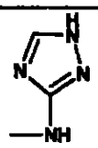
A una solución de 100 mg (0.32 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo y 230 mg (0.96 mmoles) de fenilamida del ácido piperidin-4-carboxílico en 5 ml de DMF, se agregan 130 mg (0.96 mmoles) de K_2CO_3 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga con agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice para dar 130 mg de la fenilamida del ácido 1-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico deseada con un 95% de rendimiento.

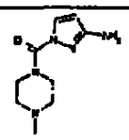
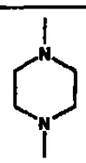
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 7-3 como se identifican abajo en el Cuadro 7-3.



7-3

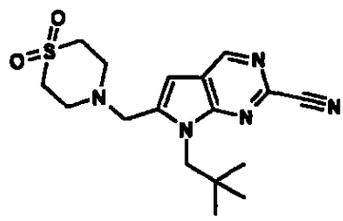
Cuadro 7-3

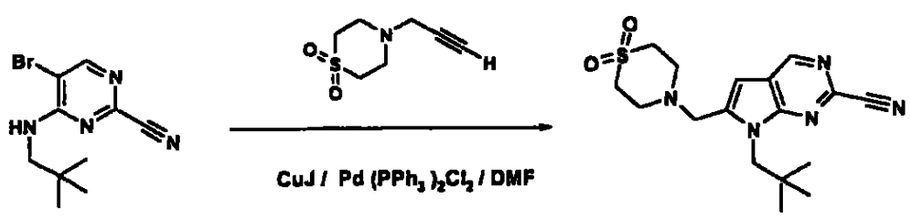
Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
7-11		95	0.19 (AcOEt:Hexano=1:1)	$CDCl_3$; 1.01 (s, 9H). 1.82-1.97 (m, 4H), 2.05-2.19 (m, 2H). 2.20-2.31 (m, 1H). 2.85-2.96 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.36 (s, 2H). 6.56 (s, 1H), 7.12 (m, 2H). 7.31 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.89 (s, 1H)
7-12		8	0.21 (AcOEt:Hexano=4:1)	Acetona-d_6; 0.91 (s, 9H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.21-3.33 (m, 1H). 3.80 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.32 (s, 1H). 8.88 (s, 1H)

7-13		28	0.37 (AcOEt:Hexano=4:1)	MeOH-d_4 ;1.02 (s , 9H) . 1.72-1.86 (m , 2H) , 1.89-1.98 (m , 2H), 2.18-2.38 (m , 2H) , 2.91-2.98 (m . 2H) , 3.39-3.47 (m , 1H) . 3.87 (s , 2H) . 4.43 (s ,1H) , 5.97 (d , 1H) . 6.77 (s , 1H) , 7.99 (d ,1H) . 8.95 (s . 1H)
7-14		93	0.26 (MeOH)	$CDCl_3$; 1.00 (s , 9H) , 1.64-1.72 (m , 2H) , 1.81-1.95 (m , 2H) , 2.09 (brt , 2H) , 2.37 (s , 3H) . 2.42-2.42 (m . 4H) . 2.45-2.53 (m , 1H) , 2.82-2.91 (m , 2H) , 3.45-3.52 (m . 2H) , 3.58-3.67 (m , 2H) , 3.76 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 6.54 (s , 1H) , 8.88 (s . 1H)
7-15		92	0.38 (AcOEt:MeOH=9:1)	$CDCl_3$: 1.19 (s , 9H) , 1.66-1.74 (m , 2H) , 1.83-1.89 (m , 2H) , 1.91-1.98 (m , 2H) , 2.02-2.13 (m , 2H) . 2.29-2.39 (m , 1H) , 2.84-2.93 (m , 2H) , 3.45 (t , 4H) , 3.76 (s , 2H) . 4.37 (s , 1H) , 6.54 (s , 1H) . 8.87 (s , 1H)

7.16

Preparación de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1,1-dioxo-□ ^{6}-tiomorfolin-4-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo





A una solución de 0.54 g (2 mmoles) de 5-bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo y 0.75 g (4.3 mmoles) de 4-propargiltiomorfolina-1,1-dióxido en 5 ml de DMF, se agregaron 0.84 ml (6 mmoles) de trietilamina, 0.38 g (2 mmoles) de yoduro de cobre(I) y 0.14 g (0.2 mmoles) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita por 31 horas a 80°C. La mezcla se filtra a través de celita, se diluye con AcOEt, se lava con H_20 y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR (H_2O-0.1 % TFA/CH_3CN-0.1 % TFA). Se recolectaron las fracciones, se basificaron con NaHCO3 al 5% acuoso, se extrae con AcOEt, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El

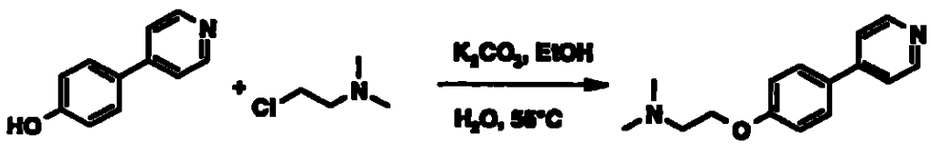
residuo resultante se purifica después por CLAR (n-Hexano/AcOEt) para dar 0.01g del 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 1.4 % de rendimiento.

^{1}H NMR (400MHz, CDCl3, δ): 1.01 (s, 9H), 3.0-3.15 (m, 8H), 3.95 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.63(s, 1H), 8.93(s, 1H)

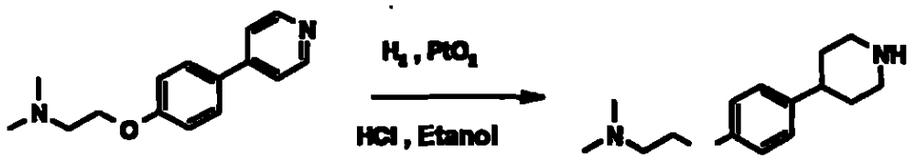
Rf= 0.57 (n-Hexano:AcOEt=1:5)

7-17

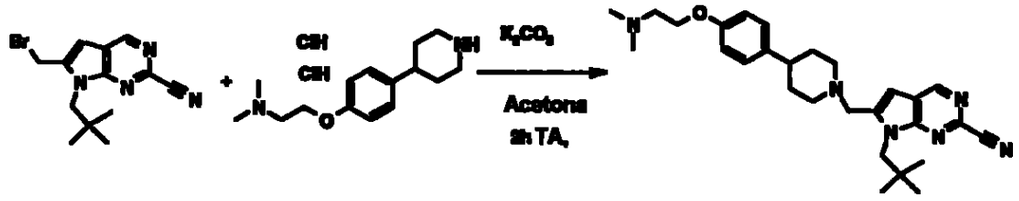
Preparación de 6-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



1 g de 4-piridin-4-il-fenol, 1.3 g de (2-cloro-etil)-dimetil-amina. HCl y 2.42 g de K_2CO_2 se calentaron por 48 h a reflujo. La mezcla se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se procesó por cromatografía sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 /MeOH/NH3conc = 90:10:1 para dar dimetil-[2-(4-piridin-4-il-fenoxi)-etil]-amina como un polvo café.

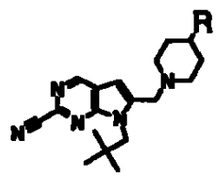


0.38 g de dimetil-[2-(4-piridin-4-il-fenoxi)-etil]-amina se disolvieron en 15 ml de EtOH/H_2O = 80:20, 0.35 ml de HCl concentrado y 80 mg de Pt02 se agregaron y la mezcla se agitó bajo 1 atm de gas hidrógeno por 6 horas. Después de la filtración sobre celita y la evaporación de la sal de diclorohidrato de dimetil-[2-(4-piperidin-4-il-fenoxi)-etil]-amina se obtuvo como un aceite incoloro.



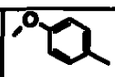
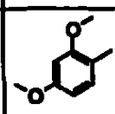
0.22 g de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo, 0.23 g de bisclorohidrato de dimetil-[2-(4-piperidin-4-il-fenoxi)-etil]-amina y 0.5 g de carbonato de potasio se agitaron en 2 ml de acetona a 25°C por 2 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo/agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. Después de la cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2/MeOH = 90:10, se obtuvo el 6-{4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.

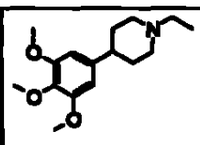
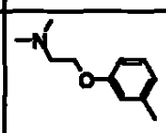
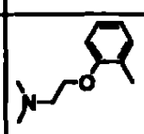
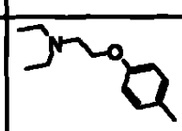
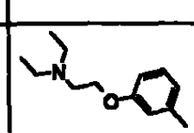
Al repetir los procedimientos antes descritos usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 7-4 en el Cuadro 7-4.

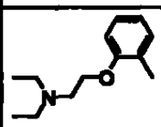
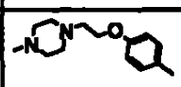
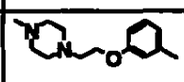
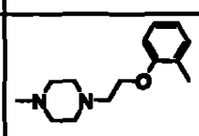
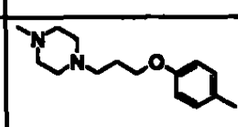
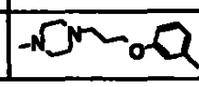


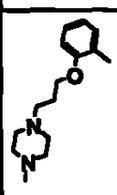
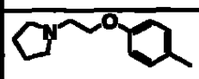
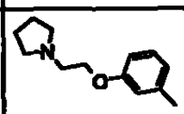
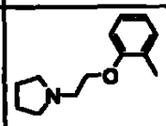
7-4

Cuadro 7-4

7-18		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 2.55-2.90 (m, 4H), 2.16 (t, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.80 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 6.58 (ba, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), (8.89 1H). MH^+: 418
7-19		6-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.03 (s, 9H), 1.6-1.85 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 3.79 (m, 8H), 4.39 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 448.

7-20		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.03 (s, 9H), 1.5-1.9 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.37 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 478
7-21		6-{4-[4-(4-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1-85 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.46 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 475
7-22		6-{4-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	CD_3OD, 300 MHz: 1.03 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.52 (m, 1H), 2.86 (t, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.78 (m, 4H), 7.17 (t, 1H), 8.95 (s, 1H). MH^+: 475.
7-23		6-{4-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.03 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.76 (t, 2H), 2.93 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 4,41 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.8-6.95 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 475.
7-24		6-{4-[4-(2-Dietilamino-etoxi)fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.08 (t, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.57 s, 1H 6.83 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 503.
7-25		6-{4-[3-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrile	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.08 (t, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.78 (m,

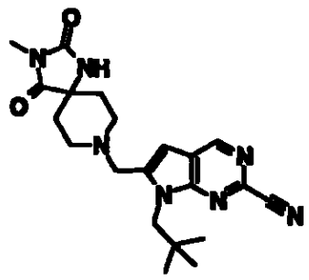
			3H), 7.20 (t, 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 503.
7-26		6-{4-[2-(2-Dietilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.12 (t, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.95 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 503.
7-27		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.3-2.8 (m, 9H), 2.82 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 530.
7-28		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1,9 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.4-2.8 (m, 9H), 2.82 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.7-6.85 (m, 3H), 7.20 (t. 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 530.
7-29		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.3-2.8 (m, 8H), 2.85 (t, 2H), 2.93 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.16 (m, 2H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 530.
7-30		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.01 (s, 9H), 1.6-1.85 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.35-2.65 (m, 11H), 2.90 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 544
7-31		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{3-[3-(4-metil-	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 4H), 1.97

		piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	(m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 11H), 2.82 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 544.
7-32		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-{2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.04 (s, 9H), 1.7-1.9 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.4-3.1 (m, 13H), 3.90 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 8.96 (s, 1H). MH^+: 544.
7-33		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 8H), 2.15 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 501.
7-34		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 8H), 2.15 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.62 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.77 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 501.
7-35		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-{4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.6-1.95 (m, 8H), 2.16 (m, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.95 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 501.
7-36		7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(2-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxi}-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (s, 9H), 1.26 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.56 (m, 10H), 2.93 (m, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.92

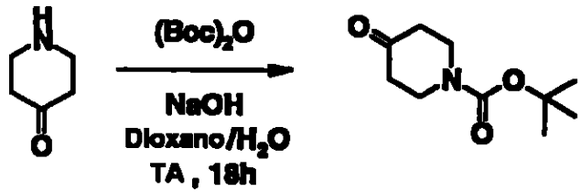
			(t, 1H), 7.17 (m, 2H), 8,88 (s, 1H). MH^+: 574

7-37

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiror[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2.3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

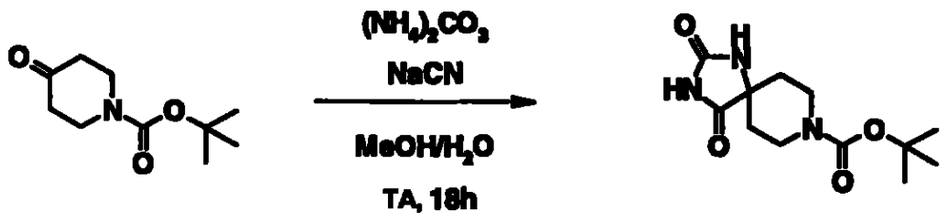


A. éster de tert butilo del ácido 4-Oxo-piperidin-1-carboxílico



A un solución de piperidin-4-ona.H_2O.HCl (86.9g, 0.57 mol) en dioxano/H_2O (600 ml/400 ml), se le agrego dicarbonato de di-t butilo (135.9 g, 0.62 mol) y NaOH (47.5 g, 1.18 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Después de la separación del solvente, se extrajo el residuo con CH_2Cl_2 y se lavaron con salmuera los extractos combinados, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron para dar un sólido amarillo. rendimiento: cuant.

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 1.50 (s, 9H), 2.44 (t, 4H), 3.72 (t, 4H)



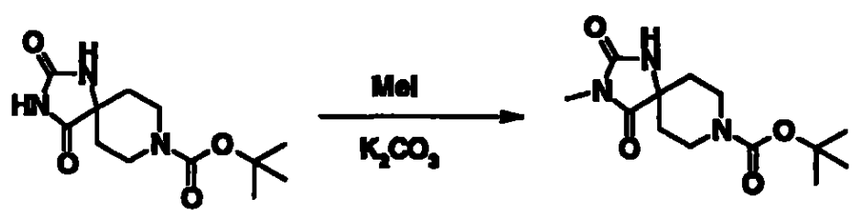
B. Éster de tert-butilo del ácido 2,4-Dioxo-1,3,8-triaza-espiro [4.5]decan-8-carboxílico

A una solución de éster de tert-butilo del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (30.0 g, 151 mmol) en MeOH (100 ml), H_20 (40 ml), carbonato de amonio (331 mmol) y cianuro de sodio (226 mmol) en H_2O (60 ml), se agregaron sucesivamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h para dar los precipitados que se filtraron completamente y se lavaron con H_2O y éter sobre el filtro.

rendimiento: 88%

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, DMSO-d_6): 1.40 (s, 9H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 3.10 (br, 2H), 3.78 - 3.81 (m, 2H), 8.39 (brs, 1H), 10.7 (br, 1H).

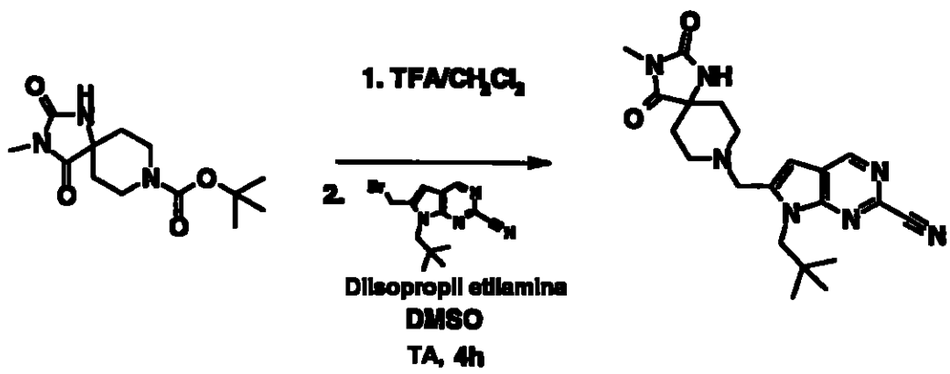
C. Éster de tert-butilo del ácido 3-Metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico



A una solución del éster de tert-butilo del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (3.60g, 3 mmol) en DMSO (30 ml), MeI (2.27g, 16 mmol) y carbonato de potasio (2.40g, 17 mmol) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para resultar 3.8 g del producto deseado. Rendimiento: cuant. Rf=0.60 (CH_2Cl_2:MeOH=10:1).

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 1.47 (s, 9H), 1.59 - 1.62 (m, 2H), 1.98 - 2.04 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.18 - 3.24 (m, 2H), 3.97 - 4.00 (m, 2H), 6.08 (brs, 1H).

D. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2.3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



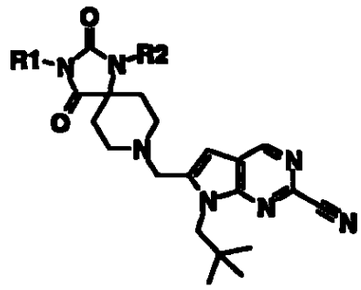
A una solución del éter de tert-butilo de 3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (10.0 g, 35 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml), TFA (27.2 ml, 353 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después de la separación del solvente, se agrego éter al residuo y se filtró y secó la fase amorfa (rendimiento: 96 %, Rf=0.21 (CH_2Cl_2:MeOH=10:l)). Al producto crudo (10.1 g, 34 mmol) en DMSO (100 ml), diisopropil etilamina (12.23ml, 70 mmol) y 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (7.99g, 26 mmol) se agregan a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4 h, se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con H_2O, salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentra y se agrega éter de dietilo al residuo para dar un sólido amarillo pálido que se filtra y recristaliza por CH_3CN para dar el producto en 81 % de rendimiento.

Rf=0.30 (AcOEt).

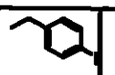
^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.64 - 1.68 (m, 2H), 2.10 - 2.17 (m, 2H), 2.24 - 2.29 (m, 2H), 2.88 - 2.93 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.95 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

Al repetir los procedimientos antes descritos usando los materiales y condiciones de partida apropiadas se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican abajo en el Cuadro 7-5.



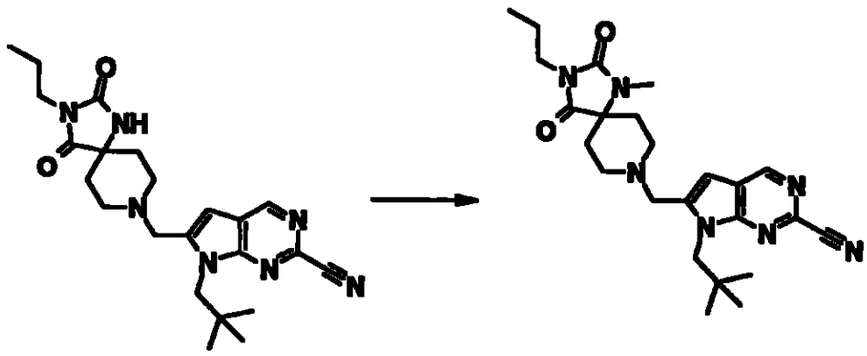
Cuadro 7-5

Ejemplo No.	R1	R2	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, □)
7-38		H	0.12 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.91 (t, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.55-1.68 (m, 4H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 2H), 3.47 (dd, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.65 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).
7-39		H	0.11 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.89 (d, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.62-1.68 (s, 2H), 2.06-2.17 (m, 3H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.60 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).
7-40		H	0.08 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.32-0.36 (m, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 1.02-1.18 (m, 1H), 1.65-1.68 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.24 (dd, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)
7-41		H	0.66 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.27 (dd, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.11 (dd, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.19-5.23 (m, 2H), 5.75-5.86 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)
7-42		H	0.48 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 0.94-1.13 (m, 11H), 1.17-1.22 (m, 3H), 1.60-1.77 (m, 8H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.33 (d, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.71 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).
7-43		H	0.41 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 4H), 1.65-1.68 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

7-44		H	0.13 (*n*-Hexano:AcOEt=1 :1)	($CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.61-1.65 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.25 (dd, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.65 (brs, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.99 (ddd, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 8.90 (s, 2H).
7-45	H	H	0.35 (AcOEt)	($CDCl_3$): 1.01(s, 9H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.09-2.22(m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.99 (brs, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 8.91 (s, 1H)

7-46

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



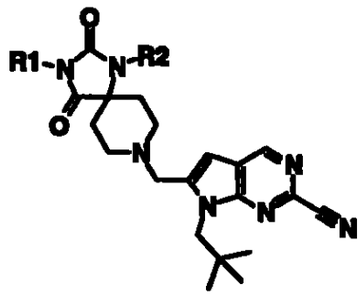
A una solución de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-3-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.2g, 0.48 mmol) en DMF (2 ml), NaH (22 mg, 0.55 mmol) y MeI (50 l, 0.55 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h, se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purifico por cromatografía en columna sobre gel de silice usando

CH_2Cl_2:MeOH=25:1 (v/v) y CH_2Cl_2:MeOH=15:1 (v/v) para dar 71 mg del producto deseado con 34 % de rendimiento.

Rf=0.60 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1).

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 0.90 (t, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.57 - 1.68 (m, 4H), 1.96 - 2.04 (m, 2H), 2.74 - 2.77 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 3.46 (t, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales de partida apropiados y condiciones, se obtuvieron los siguientes compuesto de fórmula II como se identifican abajo en el Cuadro 7-6.



Fórmula II

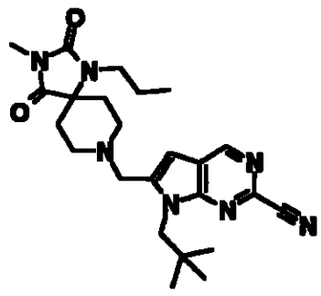
Cuadro 7-6

Ejem. No.	R1	R2	Rf (Solvente)	^{1}HRMN (400 MHz, □)
7-47	CH_3	CH_3	0.24 (*n*-Hexano:AcOEt=1:3)	($CDCl_3$): 1.02 (s, 9H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 5H), 3.01 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

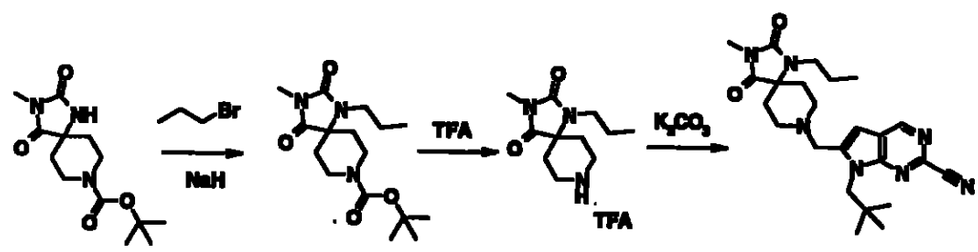
7-48		CH_3	0.34 (*n*-Hexano:AcOEt=1:3)	($CDCl_3$): 0.89 (d, 6H), 1.02 (s, 9H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 3H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.30 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).
7-49		CH_3	0.68 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 0.32-0.34 (m, 2H), 0.46-0.49 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 1.13-1.16 (m, 1H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.75-2.77 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 5H), 3.35 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).
7-50		CH_3	0.07 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.59-1.61 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.99 (ddd, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 8.90 (s, 1H).

7-51

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(3-metil-2,4-dioxo-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



7-(2.2-Dimetil-propil)-6-(3-metil-2.4-dioxo-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4,5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2.3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



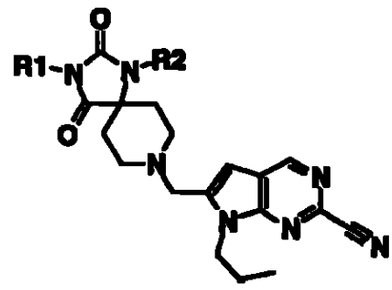
A una solución de éster de tert-butilo del ácido 3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (1 g, 3.53 mmol) en DMF (10 ml), NaH (211 mg, 5.4 mmol) y bromuro de n-propilo (384 l, 4.24 mmol) se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 h, se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. A una solución de éter de tert-butilo del ácido 3-metil-2,4-dioxo-1-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (3.53 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), TFA (5 ml) se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. después de la eliminación del solvente, se agregó H_2O al residuo y se liofilizó. Se agregó al producto crudo (1.5 g, 4.42 mmol) en DMSO (10 ml), carbonato de potasio (1.2 g, 8.82 mmol) y 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.7 g, 2.28 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O,

salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=3:1 para dar 386 mg del producto deseado en 24 % de rendimiento.

Rf=0.33 (n-Hexano:AcOEt=1:3)

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 0.94 (t, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.62 - 1.70 (m, 4H), 1.93 - 2.01 (m, 2H), 2.74 -2.77 (m, 2H), 2.91 - 3.00 (m, 5H), 3.17 (dd, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.32 (s. 2H), 6.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

Al repetir los procedimientos antes descritos, usando materiales y condiciones apropiadas de partida, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula III como se identifica abajo en el Cuadro 7-7.



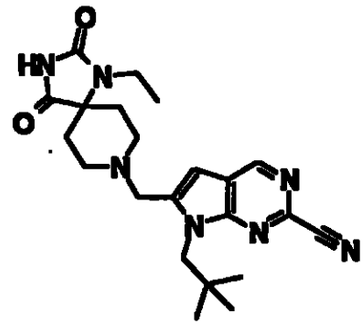
Fórmula III

Cuadro 7-7

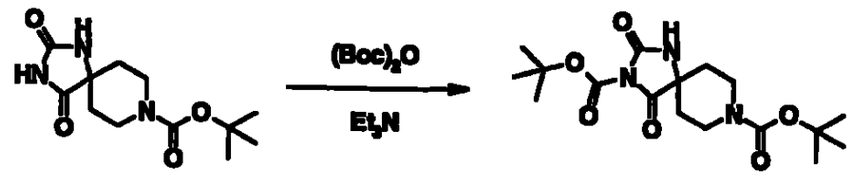
Ejem. No.	R1	R2	Rendimiento (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, □)
7-52	CH_3		30	0.30 (*n*-Hexano:AcOEt= 1:3)	($CDCl_3$): 0.35-0.37 (m, 2H), 0.54-0.58 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.74-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).
7-53	CH_3		21	0.08 (*n*-Hexano:AcOEt= 1:1)	($CDCl_3$): 1.00 (s, 9H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.67-2.69 (m, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 2H), 8.89 (s, 1H).

7-54

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1-etil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



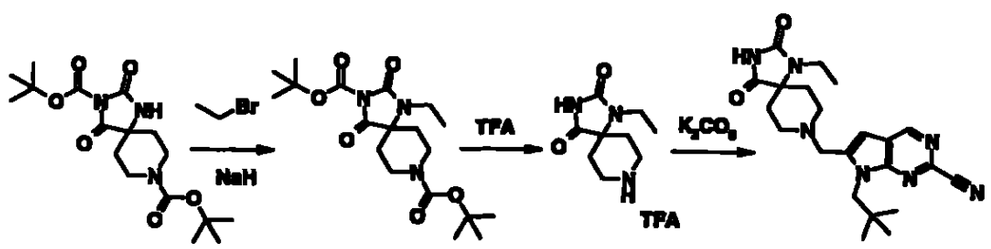
A. éster de di-tert-butilo del ácido 2,4-Dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-3,8-dicarboxílico



Se agregaron a una solución de éster de tert-butilo del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (3 g, 11.1 mmol) en DMF (10 ml), $(Boc)_2O$ (4.9g, 22.2 mmol) y trietilamina (3.1 ml, 22.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con AcOEt. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. Se agregó AcOEt al residuo para dar un polvo blanco. Rendimiento: 2.5 g (62%). Rf=0.50 (CH_2Cl_2:MeOH=10:1).

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 1.47 (s, 9H), 1.58 (s, 9H), 1.65 - 1.68 (m, 2H), 2.01 - 2.07 (m, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.94 - 3.98 (m, 2H), 6.41 (brs, 1H).

B. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1-etil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

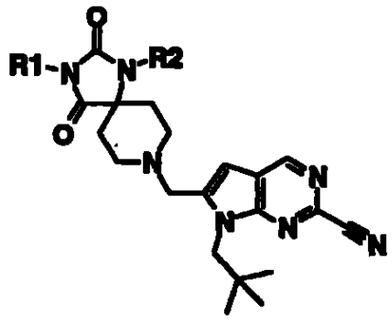


Se agregó a una solución de di-tert-butil éter del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-3,8-dicarboxílico (0.4g, 1.1 mmol) en DMF (8 ml), NaH (80 mg, 2.2 mmol) y bromuro de etilo (166 l, 2.16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 h, se apagó con cloruro de amonio y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. A una solución del éster de di-tert-butilo del ácido 1-etil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-3,8-dicarboxílico (1.1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), TFA (10 ml) se agregó a 0°C. la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Después de la separación del solvente, se agregó éter de etilo al residuo para dar 34 mg del producto deseado en un rendimiento de 10 %. A una solución de 1-etil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona (30 mg, 0.096 mmol) en DMSO (1 ml), se agregó carbonato de potasio (13.8 mg, 0.1 mmol) y 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (30.7 mg, 0.1 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h, se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se concentraron los extractos combinados y se purificó el realduo por CLAR preparativa de fase inversa para dar 20 mg de producto deseado en 3.6 % de rendimiento.

Rf=0.19 (n-Hexano:AcOEt=1:3).

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.22 (t, 3H), 1.63 - 1.66 (m, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 2H), 2.23 - 2.28 (m, 2H), 2.88 - 2.93 (m, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.76 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)

Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales y condiciones apropiadas de partida, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula III como se identifican abajo en el Cuadro 7-8.



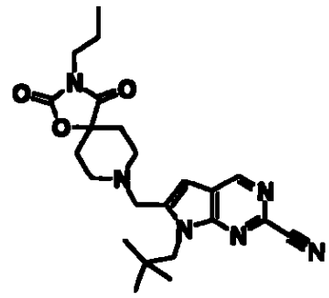
Fórmula III

Cuadro 7-8

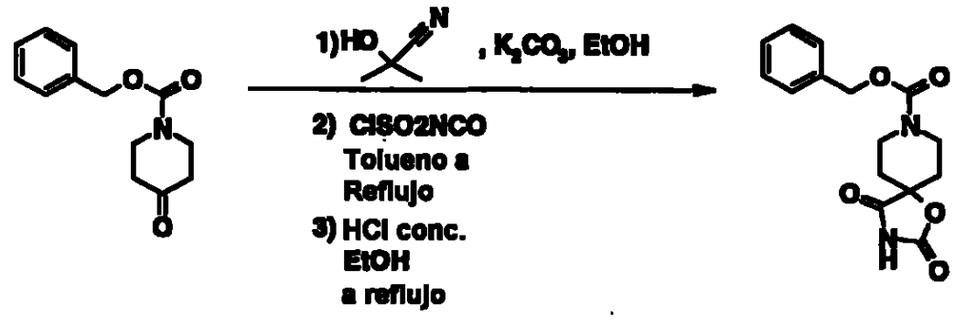
Ejem. No.	R1	R2	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, □)
7-55	H		4.5	0.28 (*n*-Hexano:AcOEt=1:3)	($CDCl_3$): 0.91 (t, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.61-1.70 (m, 4H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 6.22 (brs, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).
7-56	H		4.2	0.22 (*n*-Hexano:AcOEt=1:3)	($CDCl_3$): 0.35-0.37 (m, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 1.13-1.19 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.88 (br, 1H), 6.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

7-57

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-3-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidin-2-carbonitrilo



A. éster de bencilo del ácido 2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico

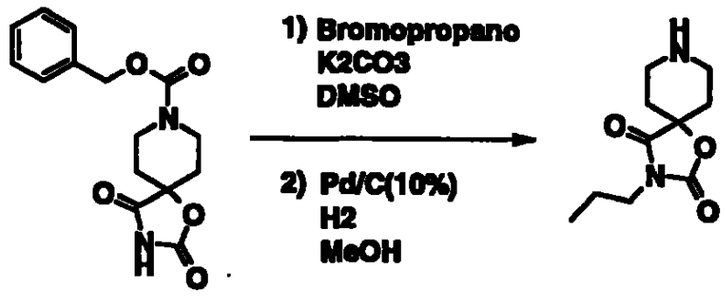


A una solución del éster de bencilo del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (25 g, 0.11 mol) en EtOH (400 ml), se agregaron carbonato de potasio (4.4 g, 0.03 mol) y 2-hidroxi-2-metil-propionitrilo (68.5 ml, 0.75 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. después de la separación del solvente, se extrajo el residuo con AcOEt y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron para dar un sólido amarillo (36.2g). Se agregó a temperatura ambiente a una solución del sólido amarillo crudo (36.2 g) en tolueno (450 ml), isocianato de clorosulfonilo (10.3 ml, 0.12 mol) y trietilamina (18 ml, 0.13 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 2.5 h. después de la eliminación del solvente, se agregaron HCl concentrado (30 ml) y EtOH (250 ml) al residuo. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 1.5 h y se evaporó completamente. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se

lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para resultar en 24.8g del producto deseado. Rendimiento: 70%.

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, DMSO-d_6): 1.47 - 1.93 (m, 4H), 3.12 - 3.23 (m, 2H), 3.90 - 3.96 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 5H)

B. 3-Propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona



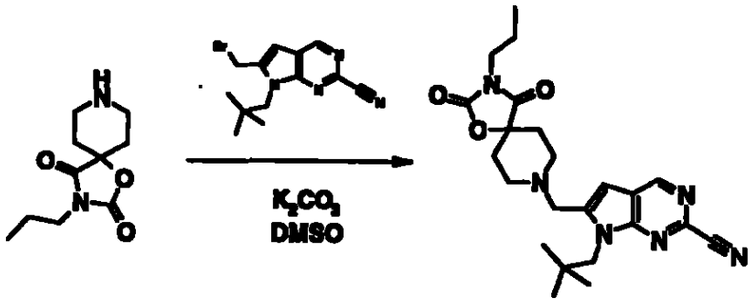
A una solución de éster de bencilo del ácido 2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico (24.4 g, 80 mmol) en DMSO (240 ml), se agregaron carbonato de potasio (16.5 g, 120 mmol) y bromopropano (11 ml,120 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 12 h, se apagó con agua y se extrajo con AcOEt: éter (1:1 (v/v)). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando n-hexano:AcOEt=2:1 (v/v) para dar 21.2 g del producto deseado en 76 % de rendimiento. Rf=0.8 (n-hexano:AcOEt = 1:1). Se agregó a un

sólido blanco (21.2 g) y 10 % Pd/C (3 g), MeOH (300ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h bajo H_2. Después de la filtración, se evaporó completamente el solvente para dar el producto deseado.

Rendimiento: 78%. Rf=0.6 (n-hexano:AcOEt =1:1)

^{1}H-NMR (400MHz, δ, DMSO-d_6) : 0.83 (t, 3H), 1.56 (q, 2H), 1.68 - 1.71 (m, 2H), 1.77 - 1.85 (m, 2H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 2.88 - 2.93 (m, 2H)

C. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-3-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



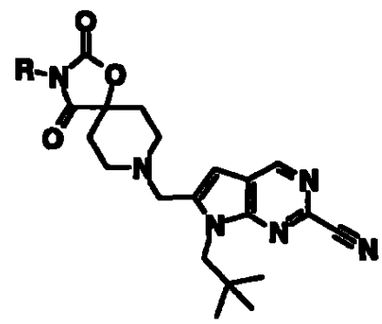
A una solución de 3-propil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona (332 mg, 1.6 mmol) en DMSO (4 ml), carbonato de potasio (234 mg, 1.7 mmol) y 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (400 mg, 1.3 mmol) se agregaron a la mezcla a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 2 h, se apagó con agua saturada y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se concentró y se agrego éter de dietilo al residuo para dar un sólido

amarillo pálido que se filtra y recristaliza por MeOH para dar el producto con un rendimiento de 81 %.

Rf=0.50 (AcOEt).

^{1}H-NMR (400 MHz, δ, $CDCl_3$): 0.92 (t, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.68 (q, 2H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 2.13 - 2.20 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.80 - 2.84 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)

Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula I como se identifican abajo en la tabla 7-9.

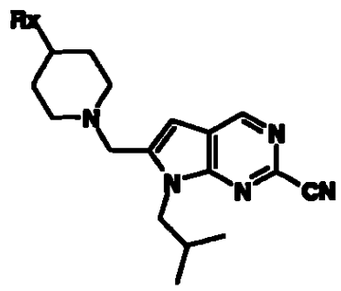


Fórmula I

Cuadro 7-8

Ejem. No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, □)
7-58		46	0.48 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.36(q, 2H), 0.53(q, 2H), 1.01(s, 9H), 1.16-1.20(m, 1H), 1.79(d, 2H), 2.13-2.21(m, 2H), 2.81-2.84(m, 2H), 3.39-3.41(m, 2H), 3.85(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.91(s, 1H)
7-59		7.3 (global)	0.44 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.01-0.05(m, 2H), 0.43-0.46(m, 2H), 0.63-0.66(m, 1H), 1.02(s, 9H), 1.54-1.57(m, 2H), 1.76-1.80(m, 2H), 2.13-2.20(m, 2H), 2.46-2.52(m, 2H), 2.81-2.83(m, 2H), 3.64(t, 2H), 3.84(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.90(s, 1H)
7-60		9.4 (global)	0.48 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.94(d, 6H), 1.01(s, 9H), 1.50-1.57(m, 2H), 1.76(d, 2H), 2.12-2.19(m, 2H), 2.45-2.52(m, 2H), 2.80-2.84(m, 2H), 3.55(t, 2H), 3.84(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.90(s, 1H)
7-61		13.2 (global)	0.35 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.01(s, 9H), 1.26(t, 3H), 1.77(d, 2H), 2.04-2.20(m, 2H), 2.45-2.52(m, 2H), 2.81-2.84(m, 2H), 3.59(q, 2H), 3.84(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.90(s, 1H)
7-62		12.0 (global)	0.44 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.94(t, 3H), 1.01(s, 9H), 1.26-1.30(m, 2H), 1.59-1.67(m, 2H), 1.77(d, 2H), 2.13-2.20(m, 2H), 2.45-2.52(m, 2H), 2.80-2.81(m, 2H), 3.53(t, 2H), 3.84(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.90(s, 1H)
7-63		5.5 (global)	0.44 (*n*-Hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.91(d, 6H), 1.01(s, 9H), 1.76-1.79(m, 2H), 2.09-2.21(m, 3H), 2.46-2.52(d, 2H), 2.80-2.83(m, 2H), 3.35(d, 2H), 3.84(s, 2H), 4.33(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.91(s, 1H)
7-64		8.4 (global)	0.23 (AcOEt)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H), 1.38-1.46(m, 6H), 1.80(d, 2H), 2.13-2.20(m, 2H), 2.38(brs, 4H), 2.46-2.60(m, 4H), 2.81-2.82(m, 2H), 3.63(t, 2H), 3.85(s, 2H), 4.34(s, 2H), 6.60(s, 1H), 8.90(s, 1H)

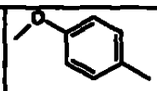
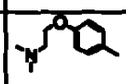
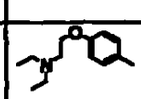
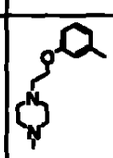
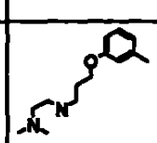
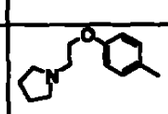
Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 7-10 como se identifican abajo en la Tabla 7-10.



7-10

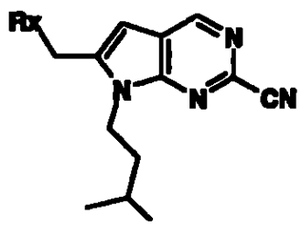
7-10

7-65		7-isobutil-6-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro [4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.93 (d, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.05–2.45 (m, 5H), 2.97 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.59 (ba, 1H), 8.91 (s, 1H). MH^+: 396.

7-66		7-isobutil-6-[4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.94 (d, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.75 (bs, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 8.89 (s, 1H). MH^+: 404.
7-67		6-{4-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.47 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.27 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 461.
7-68		6-{4-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 1.06 (t, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.65 (q, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.86 (s, 1H). MH^+: 489.
7-69		7-isobutil-6-{4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.3-2,7 (m, 10H), 2.81 (t, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.7-6.85 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 8.86 (s, 1H). MH^+: 516.
7-70		7-isobutil-6-{4-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-piperidin-1-ilmetil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.92 (d, 6H), 1.6-2.1 (m, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 12H), 2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 4.28 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 530.
7-71		7-isobutil-6-{4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil} -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.94 (d, 6H), 1.6-1.9 (M, 8H), 2.17 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.27 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 8.87 (s, 1H). MH^+: 487.

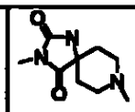
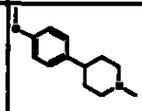
Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 7-11 como se identifican abajo en el Cuadro

7-11.

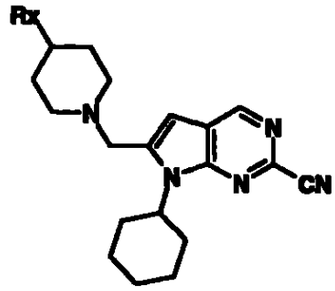


7-11

7-11

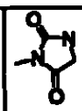
7-72		7-(3-Metil-butil)-6-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.02 (d, 6H), 1.70 (m, 5H), 2.13 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.79 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 410.
7-73		6-[4-(4-Metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7-(3-metil-butil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.04 (d, 6H), 1.6-1.95 (m, 7H), 2.22 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.78 (s, 3H). 4.45 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 8.88 (s, 1H). MH^+: 418.

Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 7-12 como se identifican abajo en el Cuadro 7-12.



7-12

7-12

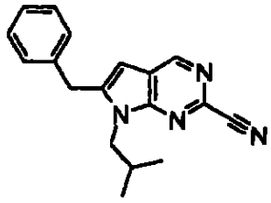
7-74		7-Ciclohexil-6-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.3-1.9 (m, 8H), 1.95-2.2 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 6.08 (bs, 1H), 6.49 (s, 1H), 8.86

		2-carbonitrilo	(s, 1H). MH⁺: 422.
7-75		7-Ciclohexil-6-[4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.4-2.1 (m, 12H), 2.22 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.91 (s, 1H). MH⁺: 430.

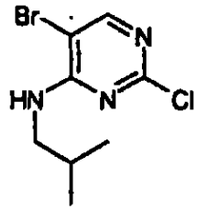
El ejemplo 8 describe la preparación de 6-bencil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilos

Ejemplo 8-1

6-Bencil-7-isobutilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



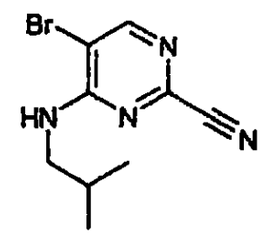
A. (5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-isobutil-amina



A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (14.0 mmol) en metanol (30 ml) se le agrega isobutilamina (28.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un día y se diluye con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (n-hexano y n-hexano:AcOEt=25:1) da

el producto con un 78 % de rendimiento. Rf=0.52 (n-hexano:AcOEt =4:1)

B. 5-Bromo-4-isobutilamino-pirimidin-2-carbonitrilo



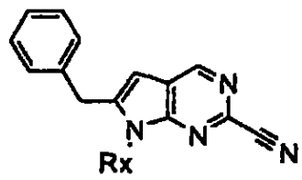
A una solución de (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-isobutil-amina (11.2 mmol) en DMSO (30 ml) se le agregó cianuro de potasio (22.5 mmol) y ácido p-toluensulfónico de sodio (3.75 mmol) en DMSO (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 75 °C por 18h y se diluye con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (n-hexano:AcOEt=25:1, 15:1 y 12:1) da el producto con un 84 % de rendimiento. Rf=0.46 (n-hexano:AcOEt =3:1)

C. 6-Bencil-7-isobutilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

Se agitaron 5-Bromo-4-isobutilamino-pirimidin-2-carbonitrilo (0.39 mmol), 3-fenil-1-propino (0.78 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.02 mmol), yoduro de cobre (I) (0.04 mmol) y trietilamina (1.2 mmol) en DMF (3ml) a 75°C por 2.5h.

Después de que se trata la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó completamente. El producto crudo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluye con los siguientes solventes: n-hexano:AcOEt=10:1 (v/v) y n-hexano:AcOEt=8:1 (v/v). El solvente del último efluente se elimina por evaporación y se seca en vacuo para resultar el compuesto del título, rendimiento 40.6%, Rf=0.53 (n-hexano:AcOEt=1:1).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-1 como se identifican abajo en el Cuadro 8-1.



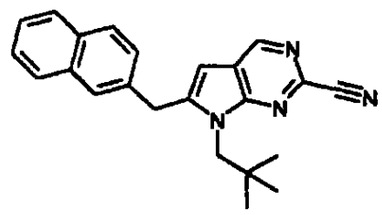
8-1

Cuadro 8-1

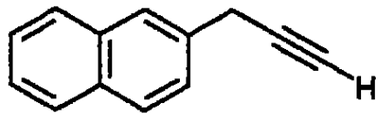
Ejem. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz,δ)
8-1		41	0.53 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.90(d, 6H), 2.19-2.30(m, 1H), 4.02(d, 2H), 4.19(s, 2H), 6.28(s, 1H), 7.19(d, 2H), 7.26-7.38(m, 3H), 8.84(s, 1H)
8-2		74	0.50 (*n*-hexano:AcOEt=2:1)	($CDCl_3$): 1.05(d, 9H), 4.07(s, 2H), 4.22(s, 2H), 6.24(s, 1H), 7.19(d, 2H), 7.26-7.38(m, 3H), 8.82(s, 1H)

8-3.

7-(2,2-dimetil-propil)-6-naftalen-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

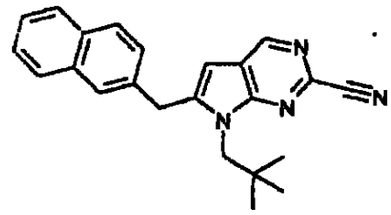


A. 2-Prop-2-inilo-naftaleno



A una suspensión de polvo de Mg (5.3 mmol) y una pieza de yodo en THF (4ml) se agregó 2-bromonaftaleno (4.6 mmol) en THF (2ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C por 0.5h. Se agregó bromuro de cobre (I) (0.32 mmol) a temperatura ambiente, después se agrega metoxialeno (4.6 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se vacía en cloruro de amonio saturado, se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (n-hexano:AcOEt=20:1) da el producto con un 18 % de rendimiento. Rf=0.5(n-hexano:AcOEt =10:1)

B. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-naftalen-2-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

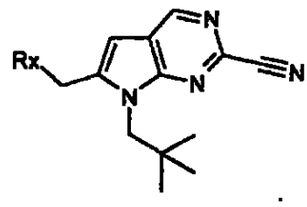


Este compuesto se obtuvo de manera análoga al 8-1 anterior.

Rf=0.40(n-hexano:AcOEt =3:1)

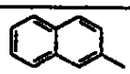
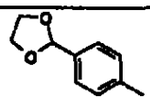
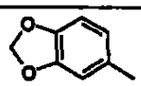
^{1}H RMN (400 MHz, $CDC1_3$) δ 1.08(s, 9H), 4.11(s, 2H), 4.38(s, 2H), 6.27(s. 1H). 7.26-7.30(m, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.61(br s, 1H), 7.75-7.88(m, 3H), 8.82(s, 1H).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-2 como se identifican abajo en T.



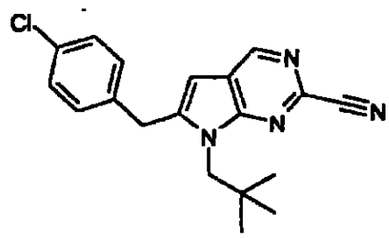
8-2

Cuadro 8-2

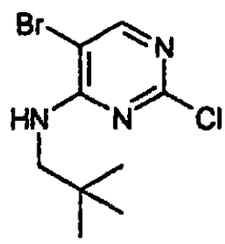
Ejemplo No.	Rx	Rendimiento (%) (etapa B)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-3		21	0.4 (*n*- hexano :AcOEt =3:1)	($CDCl_3$) 1.08(s, 9H), 4.11(s, 2H), 4.38(s, 2H), 6.27(s, 1H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.61(br s, 1H), 7.75-7.88(m, 3H), 8.82(s, 1H)
8-4		74	0.54 (*n*- hexano :AcOEt=1:1)	($CDCl_3$) 1.05(s, 9H), 4.02-4.17(m, 6H), 4.23(s, 2H), 5.80(s, 1H), 6.23(s, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.46-7.51(m, 2H), 8.82(s, 1H)
8-5		44	0.31 (*n*- hexano :AcOEt=3:1)	($CDCl_3$) 1.04(s, 9H), 4.06(s, 2H), 4.15(s, 2H), 5.97(s, 2H), 6.28(s, 1H), 6.59-6.65(m, 2H), 6.75-6.80(m, 1H), 8.84(s, 1H)

8-6.

6-(4-Cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



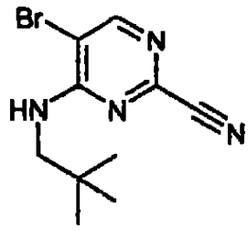
A. (5-Bromo-2-cloro-pirimidin-4-il)-(2,2-Dimetil-propil)-amina



A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (13.2 mmol) en MeOH (20ml) se agrega neopentilamina (25.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un día, se diluye con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (n-hexano:AcOEt=30:1 y 3:1) da el producto con un 78 % de rendimiento.

Rf=0.62 (n-hexano:AcOEt=3:1)

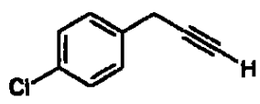
B. 5-Bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo



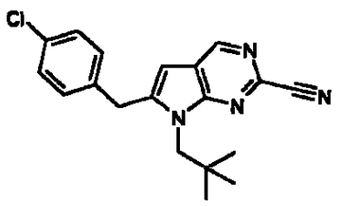
A una solución de cianuro de sodio (10.4 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (1.1 mmol) en agua (2 ml) y DMSO (1 ml) se agrega (5-bromo-2-cloro-pirimidin-4-ilo)-(2,2-dimetil-propil)-amina (10.3 mmol) en DMSO (17 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 60 °C por 6h y se diluye con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (n-hexano:AcOEt=30:1, 10:1 y 3:1) da el producto con un 84 % de rendimiento.

Rf=0.46 (n-hexano:AcOEt =3:1)

C. 1-Cloro-4-prop-2-inilo-benceno



D. 6-(4-Cloro-bencil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-2-carbonitrilo

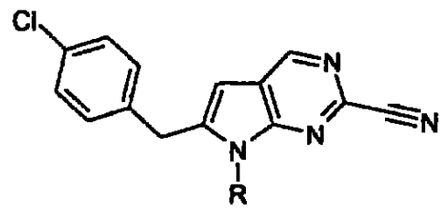


A una solución de 5-bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo (8.7 mmol) y 1-cloro-4-prop-2-inil-benceno (13.1 mmol) en DMF (30 ml) se agregan trietilamina (25.8 mmol), yoduro de cobre(I) (0.87 mmol) y diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.44 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C por 2 h y se diluyó con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-hexano:AcOEt=25:1 15:1, 10:1 y 5:1) para dar el producto con un 95 % de rendimiento.

Rf=0.43(n-hexano:AcOEt=3:1)

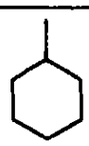
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$,) δ 1.05(s, 9H), 4.06(s, 2H), 4.19(s, 2H), 6.22(s, 1H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.30-7.35(m, 2H), 8.84(s, 1H)

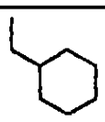
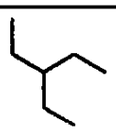
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-3 como se identifican abajo en el Cuadro 8-3.



8-3

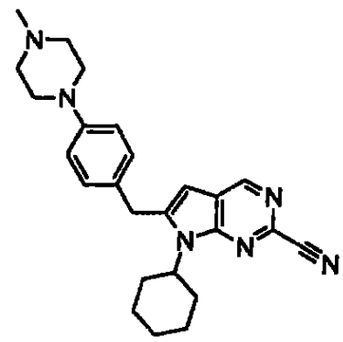
Cuadro 8-3

Ejemp. No.	R	Rendimiento (%) (Etapa D)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-6		95	0.43 (*n*-hexano:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 4.06(s, 2H), 4.19(s, 2H), 6.22(s, 1H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.30-7.35(m, 2H), 8.84(s, 1H)
8-7		80	0.24 (*n*-hexano:AcOEt=4:1)	($CDCl_3$): 1.21-1.90(m, 8H), 2.52-2.59(m, 2H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.16(s, 2H), 6.31(s, 1H), 7.12(d, 2H), 7.33(d, 2H), 8.84(s, 1H)

8-8		79	0.36 (*n*-hexano:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 0.91(d, 6H). 2.19-2.31(m. 1H), 4.02(d, 2H). 4.16(s. 2H). 6.26(s, 1H), 7.11-7.16(m. 2H). 7.30-7.36(m, 2H), 8.85(s. 1H)
8-9		90	0.35 (*n*-hexano:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 0.43-0.58(m. 4H), 1.03-1.17(m, 1H). 4.12(d. 2H), 4.22(s. 2H). 6.29(s, 1H), 7.12-7.18(m, 2H). 7.30-7.36(m. 2H), 8.86(s. 1H)
8-10		84	0.37 (*n*-hexano:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 1.0-1.22(m. 5H), 1.44-1.52(m, 2H). 1.66-1.89(m. 4H), 4.03(d, 2H). 4.16(s. 2H), 6.26(s, 1H). 7.11-7.16(m. 2H). 7.30-7.36(m, 2H), 8.84(s. 1H)
8-11		91	0.31 (*n*-hexano:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 0.95(d. 6H). 1.49-1.68(m. 3H), 4.16-4.22(m, 4H). 6.31(s. 1H), 7.11-7.17(m. 2H). 7.30-7.37(m. 2H), 8.85(s, 1H)
8-12		90	0.37 (*n*-hexano:AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 0.8(t, 6H). 1.18-1.42(m. 4H), 1.77-1.89(m, 1H), 4.09(d. 2H), 4.16(s. 2H), 6.28(s. 1H), 7.11-7.17(m, 2H). 7.30-7.37(m. 2H). 8.86(s. 1H)

8-13.

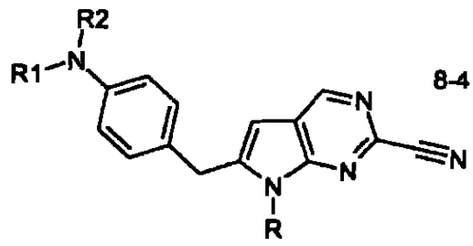
7-Ciclohexil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilo)-bencilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Una mezcla de 6-(4-cloro-bencil)-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (1.5 mmol), 1-metilpiperazina (1.8 mmol), carbonato de cesio (1.4 mmol), 2-(di-t-butilofosfino)-bifenilo (0.3 mmol) y acetato de paladio (II) en tolueno (6 ml) se agita a 100°C por 3h. Después de que la mezcla de reacción se apaga con cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora completamente. El producto crudo se aplica a una cromatografía en columna de gel de silice, que se eluye con los siguientes solventes: 2% MeOH en CH_2Cl_2 y 3% MeOH en CH_2Cl_2. El solvente del último efluente se elimina por evaporación y se seca en vacuo para resultar el compuesto del título, rendimiento 40.0%.

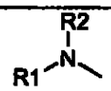
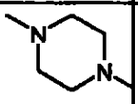
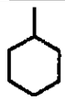
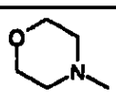
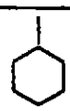
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-4 como se identifican abajo en el Cuadro 8-4.

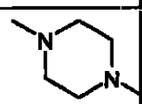
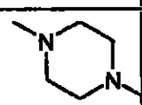
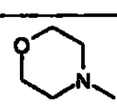
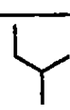
Se usa diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) en lugar de acetato de paladio (II) para la síntesis de 8-15. Se usa 1,4-dioxano en lugar de tolueno para la síntesis de 8-17 y 8-19 hasta 8-27.

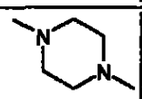
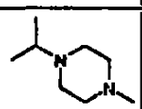
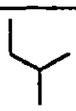
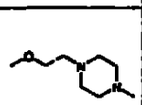


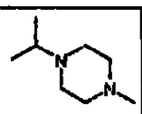
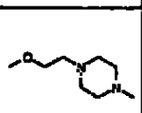
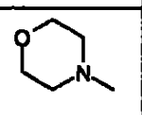
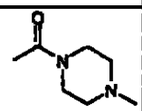
8-4

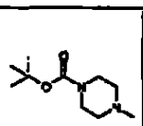
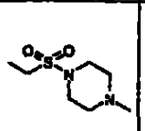
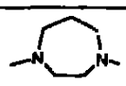
Cuadro 8-4

Ejemp. No.			Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-13			40	0.47 (CH_2Cl_2:metanol=9:1)	($CDCl_3$): 1.20-1.88(m, 8H), 2.35(s, 3H), 2.50-2.60(m, 6H), 3.18-3.21(m, 4H), 4.09(s, 2H), 4.13-4.19(m, 1H), 6.30(s, 1H), 6.95(d, 2H), 7.02(d, 2H), 8.81(s, 1H)
8-14			50	0.48 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.20-1.45(m,4H), 1.45-1.75(m, 2H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.49-2.51(m, 2H), 3.14(t, 4H), 4.10(s, 2H), 4.10-4.20(m, 1H), 6.3(s, 1H),

					6.88(d. 2H), 7.09(d. 2H). 8.82(s. 1H)
8-15			13	0.39 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.56-1.70(m. 2H), 1.78-1.90(m. 2H). 2.03-2.17(m. 2H). 2.30-2.42(m. 5H). 2.57-2.60(m. 4H). 3.19-3.22(m. 4H). 4.12(s. 2H). 4.64-4.72(m. 1H). 6.30(s. 1H). 6.88-6.91(m. 2H). 7.03-7.06(m. 2H). 8.82(s. 1H)
8-16			16	0.45 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 0.90(d. 6H), 2.18-2.30(m. 1H). 2.36(s. 3H). 2.55-2.61(m. 4H). 3.19-3.22(m. 4H). 4.02(d, 2H), 4.09(s. 2H). 6.27(s. 1H), 6.88-6.92(m, 2H). 7.05-7.10(m, 2H). 8.82(s. 1H)
8-17			13	0.54 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$+DMSO-d_6): 0.91(d, 6H), 2.20-2.31(m, 1H), 3.10-3.18(m, 4H), 3.82-3.89(m, 4H). 4.03(d, 2H), 4.12(s, 2H), 6.30(s. 1H), 6.88-6.92(m, 2H),

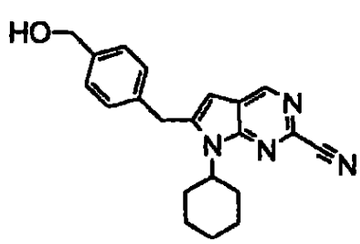
					7.08-7.12(m, 2H). 8.83(s, 1H)
8-18			6	0.46 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$ + CD_3OD): 1.05(s, 9H), 2.39(s, 3H). 2.60-2.70(m, 4H), 3.20-3.28(m, 4H), 4.07(s, 2H). 4.14(s, 2H), 6.26(s, 1H). 6.88-6.92(m, 2H), 7.02-7.08(m, 2H). 8.81(s, 1H)
8-19			23	0.61 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 0.90(d, 6H). 1.10(d, 6H), 2.20-2.32(m, 1H), 2.67-2.80(m, 5H), 3.18-3.25(m, 4H), 4.02(d, 2H), 4.09(s, 2H), 6.27(s, 1H), 6.88-6.92(m, 2H). 7.03-7.08(m, 2H). 8.82(s, 1H)
8-20			13	0.56 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 0.90(d, 6H). 2.19-2.31(m, 1H), 2.60-2.82(m, 6H). 3.18-3.28(m, 4H), 3.37(s, 3H), 3.53-3.58(m, 2H). 4.02(d, 2H). 4.09(s, 2H). 6.27(s, 1H), 6.87-6.92(m, 2H). 7.03-7.08(m, 2H). 8.82(s, 1H)

8-21			30	0.59 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 1.09(d, 6H), 2.65-2.76(m, 5H), 3.17-3.23(m, 4H), 4.06(s, 2H), 4.13(s, 2H), 6.25(s, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 7.02-7.06(m, 2H), 8.81(s, 1H)
8-22			41	0.56 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 2.60-2.72(m, 6H), 3.20-3.27(m, 4H), 3.38(s, 3H), 3.53-3.58(m, 2H), 4.07(s, 2H), 4.13(s, 2H), 6.24(s, 1H), 6.85-6.91(m, 2H), 7.01-7.06(m, 2H), 8.81(s, 1H)
8-23			24	0.66 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 3.03-3.09(m, 4H), 3.82-3.89(m, 4H), 4.07(s, 2H), 4.14(s, 2H), 6.24(s, 1H), 6.85-6.91(m, 2H), 7.03-7.09(m, 2H), 8.81(s, 1H)
8-24			73	0.52 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 2.14(s, 3H), 3.12-3.22(m, 4H), 3.60-3.65(m, 2H), 3.75-3.80(m, 2H), 4.07(s, 2H), 4.14(s, 2H), 6.24(s, 1H), 6.87-6.93(m, 2H), 7.04-7.10(m, 2H), 8.82(s, 1H)

8-25			40	0.62 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 1.48(s, 9H), 3.08-3.17(m, 4H), 3.53-3.62(m, 4H), 4.06(s, 2H), 4.14(s, 2H), 6.24(s, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 7.02-7.08(m, 2H), 8.81(s, 1H)
8-26			7	0.24 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$+DMSO-d_6): 1.05(s, 9H), 1.41(t, 3H), 3.01(q, 2H), 3.23-3.30(m, 4H), 3.43-3.50(m, 4H), 4.09(s, 2H), 4.15(s, 2H), 6.25(s, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 7.05-7.12(m, 2H), 8.82(s, 1H)
8-27			58	0.37 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 2.0-2.1(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.58-2.65(m, 2H), 2.7-2.78(m, 2H), 3.45-3.51(m, 2H), 3.55-3.62(m, 2H), 4.08(s, 2H), 4.10(s, 2H), 6.26(s, 1H), 6.62-6.68(m, 2H), 6.97-7.02(m, 2H), 8.81(s, 1H)

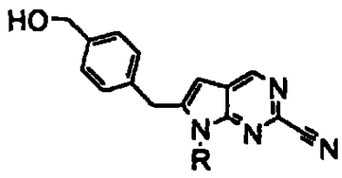
8.28

7-Ciclohexil-6-(4-hidroximetil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-carbonitrilo



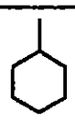
A una solución de (4-prop-2-inil-fenil)-metanol (10 mmol) y 5-bromo-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-carbonitrilo (7 mmol) en DMF (20 ml) se agrega trietilamina (21 mmol), diclorobis(trifenilofosfino) paladio (II) (0.35 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.7 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 85 °C ca. por 2 h. La mezcla de reacción se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se seca después sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío para dar 2.6g de producto crudo, que se purificó cromatografía en columna por gel de sílice. Rendimiento 58%.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-5 como se identifican abajo en el Cuadro 8-5. .



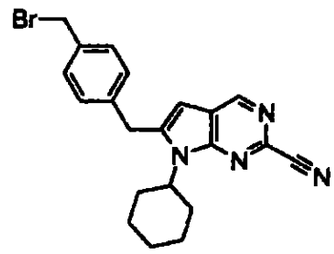
8-5

Cuadro 8-5

Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-28		58	0.1 (*n*-hexano:AcOEt=4:1)	($CDCl_3$): 1.15-1.45(m, 4H), 1.5-1.9(m, 4H), 2.49-2.61(m, 2H), 4.08-4.2(m, 1H), 4.18(s, 2H), 4.71(d, 2H), 6.32(s, 1H), 7.19(d, 2H), 7.35(d, 2H), 8.83(s, 1H)
8-29		99	0.31 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 1.70-1.76(m, 1H), 4.07(s, 2H), 4.22(s, 2H), 4.72(d, 2H), 6.24(s, 1H), 7.16(d, 2H), 7.36(d, 2H), 8.82(s, 1H)

8-30.

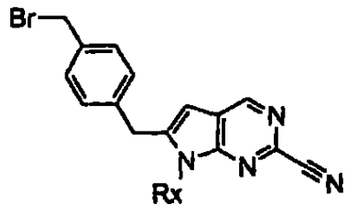
6-(4-Bromometilo-bencil)-7-ciclohexilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 7-ciclohexil-6-(4-hidroximetil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.43 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se agregaron trifenilfosfina (0.47 mmol) y tetrabromuro de carbono (0.47 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a 0°C por 1h y a temperatura ambiente por 1h. El producto crudo se aplica a una columna de gel de silice, que se eluye con los siguientes solventes: n-hexano:AcOEt=10:1 (v/v), n-hexano:AcOEt=8.:1 (v/v) y n-hexano:AcOEt=5:1 (v/v). El solvente del último efluente es

separado por evaporación y secado en vacuo para resultar el compuesto del título, rendimiento 73.9%, Rf=0.72 (n-hexano:AcOEt=1.1).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-6 como se identifican abajo en el Cuadro 8-6.



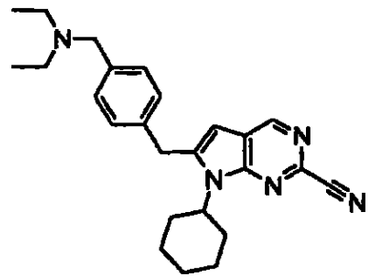
8-6

Cuadro 8-6

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz, δ)
8-30		74	0.72 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.19-1.85(m, 8H), 2.51-2.58(m, 2H), 4.07-4.15(m, 1H), 4.49(s, 2H), 6.38(s, 1H), 7.16(d, 2H), 7.37(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-31		85	0.38 (*n*-hexano:AcOEt=7:3)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 4.07(s, 2H), 4.22(s, 2H), 4.50(s, 2H), 6.25(s, 1H), 7.15(d, 2H), 7.38(d, 2H), 8.83(s, 1H)

8-32.

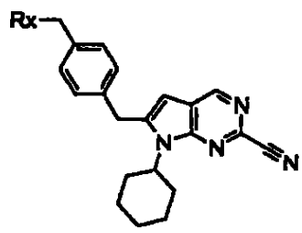
7-Ciclohexilo-6-(4-dietilaminometil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-carbonitrilo



Al (4-bromometil-bencil)-7-ciclohexilo-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-carbonitrilo (0.27 mmol) en THF (2ml), se agrega dietilamina (0.54 mmol) a 0°C y se agita a temperatura ambiente por 18 h. Después de que la mezcla de reacción se apaga con cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora completamente. El producto crudo se aplica a una cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluye con los siguientes solventes: 2% MeOH en CH_2Cl_2 y 3% MeOH en CH_2Cl_2. El solvente del último efluente se elimina por evaporación y se seca en vacuo para resultar el compuesto del título, rendimiento 83.3%.

Rf=0.39 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)

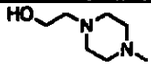
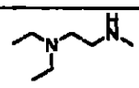
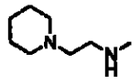
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-7 como se identifican abajo en el Cuadro 8-7.

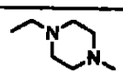
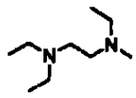


8-7

Cuadro 8-7

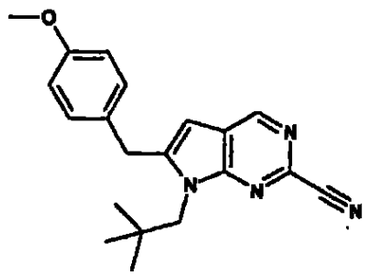
Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz, δ)
8-32		84	0.39 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.03(t, 6H), 1.17-1.84(m, 8H), 2.49-2.58(m, 6H), 3.56(s, 2H), 4.06-4.19(m, 1H), 4.17(s, 2H), 6.36(s, 1H), 7.11(d, 2H), 7.30(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-33		quant.	0.43 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.20-1.87(m, 8H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.71(d, 2H), 3.37(s, 6H), 3.78(s, 2H), 4.10-4.14(m, 1H),

				4.16(s, 2H), 4.48(s, 1H), 6.32(s, 1H), 7.17(d, 2H), 7.30(d, 2H), 8.83(s, 1H)
8-34		57	0.56 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.17-1.84(m, 8H), 2.40-2.42(m, 4H), 2.49-2.59(m, 2H), 3.48(s, 2H), 3.68-3.70(m, 4H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.17(s, 2H), 6.35(s, 1H), 7.15(d, 2H), 7.29(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-35		84	0.37 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.14-1.84(m, 8H), 2.29(s, 3H), 2.45-2.60(m, 10H), 3.49(s, 2H), 4.07-4.16(m, 1H), 4.16(s, 2H), 6.35(s, 1H), 7.14(d, 2H), 7.28(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-36		73	0.44 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.17-1.84(m, 8H), 2.46-2.58(m, 12H), 2.71-2.86(br, 1H), 3.51(s, 2H), 3.59-3.61(m, 2H), 4.07-4.13(m, 1H), 4.17(s, 2H), 6.36(s, 1H), 7.12(d, 2H), 7.28(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-37		42	0.21 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.02(t, 6H), 1.17-1.87(m, 9H), 2.53-2.70(m, 10H), 3.80(s, 2H), 3.68-3.70(m, 4H), 4.10-4.16(m, 1H), 4.16(s, 2H), 6.32(s, 1H), 7.13(d, 2H), 7.29(d, 2H), 8.83(s, 1H)
8-38		33	0.15 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.20-1.87(m, 15H), 2.42-2.60(m, 8H), 2.70-2.73(m, 2H), 3.80(s, 2H), 4.10-4.16(m, 1H), 4.16(s, 2H), 6.32(s, 1H), 7.13(d,

				2H), 7.29(d, 2H). 8.83(s. 1H)
8-39		94	0.26 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.09(t. 3H). 1.18-1.85(m. 8H). 2.43-2.59(m. 12H). 3.50(s. 2H). 4.07-4.16(m, 1H), 4.16(s. 2H). 6.35(s. 1H), 7.12(d. 2H), 7.28(d. 2H), 8.84(s. 1H)
8-40		93	0.37 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(t, 9H), 1.18-1.89(m. 8H), 2.51-2.66(m. 12H). 3.57(s, 2H). 4.12-4.18(m. 1H). 6.36(s. 1H), 7.14(d. 2H). 7.32(d, 2H), 8.85(s. 1H)

8-41.

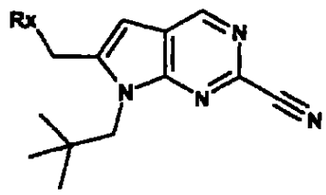
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-metoxi-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



Se disolvió 1-metoxi-4-prop-2-inil-benceno (3.01 mmol) en DMF (7ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron sucesivamente a la solución, 5-bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo (2.01 mmol), trietilamina (6 mmol), yoduro de cobre(I) (0.2 mmol), y diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.1 mmol). La mezcla se calienta a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno por 3h. Después de

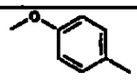
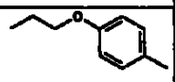
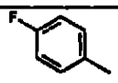
enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : AcOEt = 7:1) para dar 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(4-metoxi-bencilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 57%.

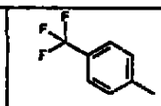
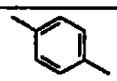
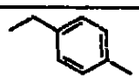
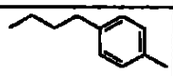
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-8 como se identifican abajo en el Cuadro 8.



8-8

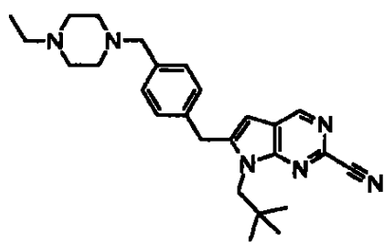
Cuadro 8-8

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-41		57	0.30 (*n*-hexano: AcOEt=3:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 3.81(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.16(s, 2H), 6.23(s, 1H), 6.88(d, 2H), 7.08(d, 2H), 8.82(s, 1H)
8-42		36	0.40 (*n*-hexano: AcOEt=5:1)	($CDCl_3$):1.02-1.06(m, 12H), 1.79-1.84(m, 2H), 3.92(t, 2H), 4.06(s, 2H), 4.15(s, 2H), 6.23(s, 1H), 6.87(d, 2H), 7.06(d, 2H), 8.82(s, 1H)
8-43		85	0.38 (*n*-hexano: AcOEt=5:1)	($CDCl_3$):1.05(s,9H), 4.07(s, 2H), 4.19(s, 2H), 6.21(s, 1H), 7.03-7.07(m, 2H), 7.12-7.16(m, 2H), 8.83(s, 1H)

8-44		51	0.30 (*n*-hexano: AcOEt=5:1)	($CDCl_3$): 1.06(s, 9H), 4.08(s, 2H), 4.28(s, 2H), 6.22(s, 1H), 7.30(d, 2H), 7.62(d, 2H), 8.85(s, 1H)
8-45		21	0.44 (*n*-hexano: AcOEt=3:1)	($CDCl_3$):1.04(s, 9H), 2.35(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.18(s, 2H), 6.24(s, 1H), 7.15(d, 2H), 7.04(d, 2H), 8.82(s, 1H)
8-46		54	0.56 (*n*-hexano: AcOEt=3:1)	($CDCl_3$):1.05(s, 9H), 1.24(t, 3H), 2.65(q, 2H), 4.07(s, 2H), 6.25(s, 1H), 7.07(d, 2H), 7.18(d, 2H), 8.82(s, 1H)
8-47		51	0.67 (*n*-hexano: AcOEt=3:1)	($CDCl_3$):0.93(t, 3H), 1.35-1.37(m, 2H), 1.58-1.62(m, 2H), 2.61(t, 2H), 4.07(s, 2H), 4.18(s, 2H), 6.25(s, 1H), 7.06(d, 2H), 7.16(d, 2H), 8.83(s, 1H)

8-48.

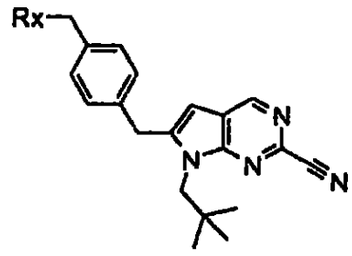
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-bencilo]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



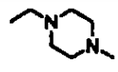
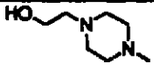
Se disolvió 1-Etil-piperazina (1.1 mmol) y 6-(4-bromometil-bencil)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.35 mmol) en DMF (3ml) y se agitó a temperatura ambiente por 3h. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por

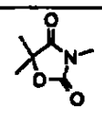
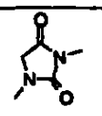
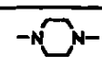
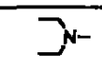
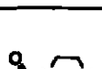
cromatografía en gel de sílice usando 2% MeOH en CH_2Cl_2 y 7% MeOH en CH_2Cl_2. El solvente del último efluente se separó por evaporación y se secó en vacuo para dar los cristales, rendimiento 81.8%, Rf=0.34 (CH_2Cl_2 : MeOH =9:1).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-9 como se identifican abajo en el Cuadro 8-9.



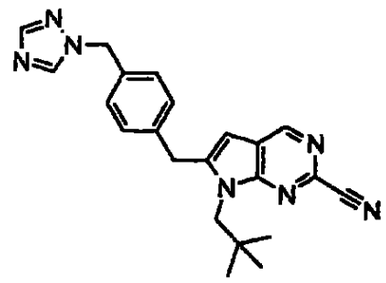
Cuadro 8-9

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H-RMN (400MHz. δ)
8-48		82	0.34 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 1.09(t, 3H), 2.41-2.52(m, 10H), 3.52(s, 2H), 4.07(s, 2H), 4.20(s, 2H), 6.24(s, 1H), 7.10(d, 2H), 7.29(d, 2H), 8.88(s, 1H),
8-49		35	0.57 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 2.43-2.46(m, 4H), 3.50(s, 2H), 3.70-3.72(m, 4H), 4.07(s, 2H), 4.20(s, 2H), 6.24(s, 1H), 7.20(d, 2H), 7.30(d, 2H), 8.83(s, 1H),
8-50		33	0.31 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 2.50-2.57(m, 11H), 3.51(s, 2H), 3.61(t, 2H), 4.07(s, 2H), 4.20(s, 2H), 6.25(s, 1H), 7.10(d, 2H), 7.29(d,

				2H). 8.83(s. 1H),
8-51		42	0.30 (*n*-hexane :AcOEt=2:1)	($CDCl_3$): 1.04(s. 9H). 1.56(s. 6H). 4.05(s. 2H), 4.20(s. 2H), 4.67(s. 2H). 6.23(s, 1H). 7.14(d. 2H). 7.35(d, 2H), 8.83(s, 1H),
8-52		25	0.50 (*n*-hexane :AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H). 3.00(s. 3H). 3.87(s, 2H), 4.10(s. 2H). 4.23(s. 2H). 4.66(s, 2H), 6.22(s. 1H). 7.12(d. 2H). 7.39(d. 2H). 8.82(s. 1H).
8-53		90	0.33 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H). 2.31(s. 3H). 2.50(m, 8H), 3.52(s. 2H). 4.07(s. 2H). 4.20(s, 2H). 6.24(s. 1H). 7.11(d, 2H). 7.30(d. 2H). 8.83(s. 1H)
8-54		77	0.34 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H). 1.07(t. 6H). 2.56(q, 4H), 3.59(s. 2H). 4.07(s. 2H). 4.20(s, 2H). 6.24(s. 1H). 7.11(d, 2H). 7.34(d. 2H). 8.82(s. 1H)
8-55		54	0.5 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 2.08(s. 3H). 2.43(m, 4H), 3.46(t. 2H). 3.52(s. 2H), 4.08(s, 2H), 4.21(s, 2H). 6.25(s. 1H). 7.12(d, 2H), 7.30(d. 2H), 8.83(s, 1H)
8-56		44	0.58 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.04(s. 9H), 4.05(s. 2H). 4.22(s. 2H), 4.75(s, 2H), 5.36(s. 1H). 7.18(d, 2H). 7.24-7.30(m, 2H), 7.99(s, 1H), 8.09(s, 1H). 8.83(s, 1H)

8-57.

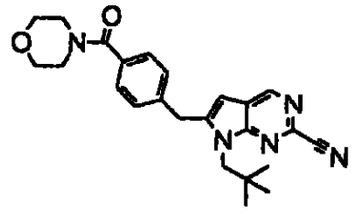
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



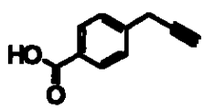
Se disolvió 1,2,4-Triazol (0.6 mmol) en DMF (1 ml) y se agregó hidruro de sodio (0.6 mmol). La mezcla se agita y se agrega 6-(4-bromometilo-bencil)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.5 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 0.5 h, y se apaga con H_2O. La mezcla se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto en 57 % de rendimiento. Rf=0.50 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1). ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.04(s, 9H), 4.06(s, 2H), 4.22(s, 2H), 5.36(s, 2H), 6.22(s, 1H), 7.18(d, 2H), 7.23-7.39(m, 2H), 7.98(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.83(s, 1H).

8-58.

7-(2.2-Dimetil-propilo)-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-bencil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

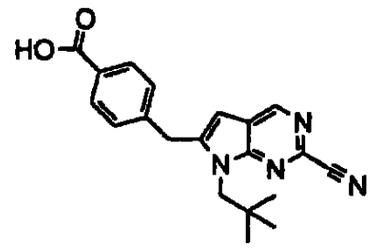


A. Ácido 4-Prop-2-inil-benzoico



A una solución de 4-prop-2-inil-benzaldehido (10 mmol) en THF (30ml), ácido amidosulfúrico (16 mmol) y agua (15 ml), se le agregó una solución de clorito de sodio (30 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h. Se agrega agua y después se extrae la capa acuosa con dos porciones de 50 ml de CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento: 62%. Rf = 0.44 (n-hexano:AcOEt =7:3)

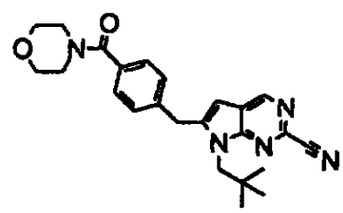
B. Ácido 4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil-benzoico



A una solución de ácido 4-prop-2-inil-benzoico (6.3 mmol) y 5-bromo-4-(2,2-dimetilo-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo (4.8 mmol) en DMF (30ml), se agregaron trietilamina (14.4 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0.48 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C ca. por 18h. La solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a la mezcla de reacción y después la capa acuosa se extrae con dos porciones de 150 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento: 51%.

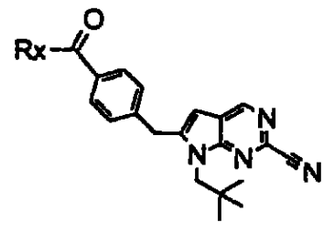
Rf=0.18 (AcOEt solamente)

C. 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-bencil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

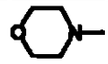
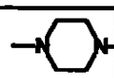


A una solución de ácido 4-[2-ciano-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzoico (0.3 mmol) en DMF (3ml), se agregaron morfolina (0.6 mmol), clorohidrato de carbodiimida soluble en agua soluble (0.45 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.45 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 50ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar el producto crudo. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, resulta en el compuesto del título con un 90% de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-10 como se identifican abajo en el Cuadro 8-10.

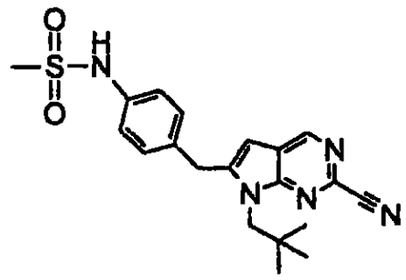


Cuadro 8-10

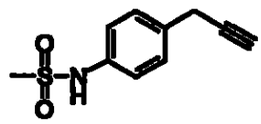
Ejemplo No.	Rx	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-58		0.43 (solo AcOEt)	($CDCl_3$):1.05(s, 9H), 3.71(m, 8H), 4.07(s, 2H), 4.25(s, 2H), 6.26(s, 1H), 7.22(d, 2H), 7.41(d, 2H), 8.85(s, 1H)
8-59		0.47 (*n*-hexano:AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 3.00(br s, 3H), 3.12(br s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.25(s, 2H), 6.26(s, 1H), 7.20(d, 2H), 7.42(d, 2H), 8.85(s, 1H)
8-60		0.46 (CH_2Cl_2:MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 2.33(s, 3H), 2.43(m, 4H), 3.46(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.07(s, 2H), 4.25(s, 2H), 6.26(s, 1H), 7.21(d, 2H), 7.41(d, 2H), 8.85(s, 1H)
8-61		0.14 (solo AcOEt)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 2.97(m, 4H), 3.88(m, 4H), 4.06(s, 2H), 4.27(s, 2H), 6.22(s, 1H), 6.78(br s, 1H), 7.24(d, 2H), 7.74(d, 2H), 8.84(s, 1H)

8-62.

N.-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-metansulfonamida



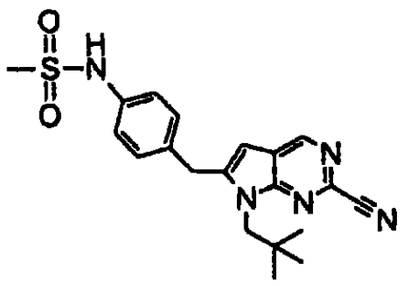
A. N.-(4-Prop-2-inilo-fenil)-metansulfonamida



A una solución de 4-prop-2-inil-fenilamina (3.05 mmol) en piridina (3 ml), se le agregó cloruro de metansulfonilo (4.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 50 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo vacío dar 600 mg de producto crudo.

Rf = 0.54 (n-hexano:AcOEt =7:3)

B. N.-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-metansulfonamida



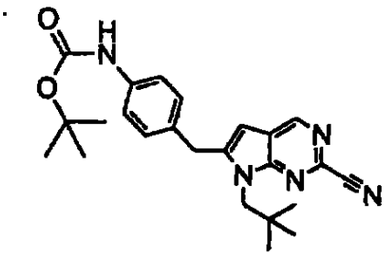
A una solución de N.-(4-prop-2-inil-fenil)-metansulfonamida (1.0 mmol) y 5-bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo (0.5 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron trietilamina (1.5 mmol), diclorobis- diclorobis(trifenilofosfino)paladio (II) (0.05 mmol) y

yoduro de cobre (I) (0.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C ca. por 2.5 h. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 50 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacio para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento: 60.7%. Rf = 0.55 (n-hexano:AcOEt=1:1)

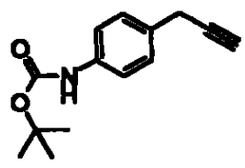
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(s, 9H), 3.04(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.20(s, 2H). 6.24(s, 1H), 6.40(brs, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.2l(d, 2H), 8.84(s, 1H).

8-63.

N.-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-metansulfonamida



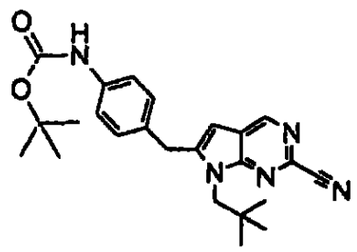
A. Éster de tert-butilo del ácido (4-Prop-2-inil-fenil)-carbámico



A una solución de 4-prop-2-inilo-fenilamina (85.4 mmol) y trietilamina (102.5 mmol) en THF (200ml), se agregó bicarbonato de di-t-butilo (128.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 17h. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 150 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacio para dar 22.6g de producto crudo. La purificación del residuo por cromatografía en columna en gel de sílice dio el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

Rf = 0.70 (n-hexano:AcOEt =7:3)

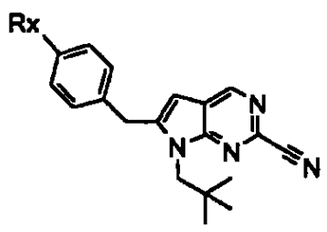
B. N.-{4-[2-Ciano-7-(2.2-dimetilo-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-metansulfonamida



A una solución de éster de tert-butilo del ácido (4-prop-2-inil-fenil)-carbámico (7.5 mmol) y 5-bromo-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-2-carbonitrilo (5.0 mmol) en DMF (30 ml), se agregaron trietilamina (15.0 mmol), diclorobisdiclorobis (trifenilofosfino)paladio (II) (0.5 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.0 mmol). La mezcla de

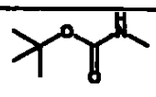
reacción se calentó a 80 °C ca. por 6 h. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 200 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo vacío para dar 3.01 g del producto crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Rendimiento: 63%.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-11 como se identifican abajo en el Cuadro 8-11.



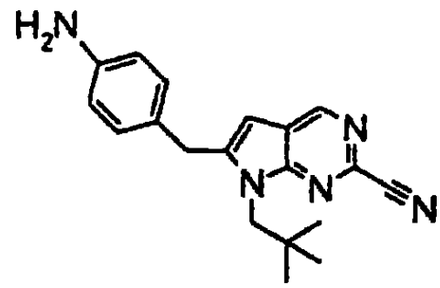
8-11

Cuadro 8-11

Ejemplo No.	Rx	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
8-64		0.71 (*n*-hexano:AcOEt=1:1)	($CDCl_3$):1.04(s, 9H), 2.95(s, 6H), 4.07(s, 2H), 4.11(s, 2H), 6.25(s, 1H), 6.70(d, 2H), 7.01(d, 2H), 8.80(s, 1H)
8-63		0.40 (*n*-hexano:AcOEt =7:3)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H), 1.52(s, 9H), 4.06(s, 2H), 4.16(s, 2H), 6.23(s, 1H), 6.48(brs, 1H), 7.08(d, 2H), 7.35(d, 2H), 8.82(s, 1H)

8-65.

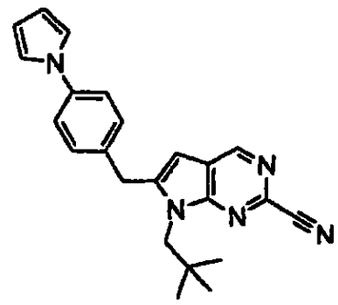
6-(4-amino-bencil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de N.-{4-[2-Ciano-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-s]pirimidin-6-ilmetilo]-fenil}-metansulfonamida (9.1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml), se agregó montmorilonita K-10 (5.72 g). La mezcla de reacción se coloca a reflujo por 15 h y después se filtra en un filtro de vidrio. Los filtrados se concentran bajo vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice resulta en el compuesto del título con un 79% de rendimiento. Rf= 0.37 (n-hexano:AcOEt =1:1) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDC1_3$) δ 1.02 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.31 (s, 1H) , 7.52 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H)

8-66.

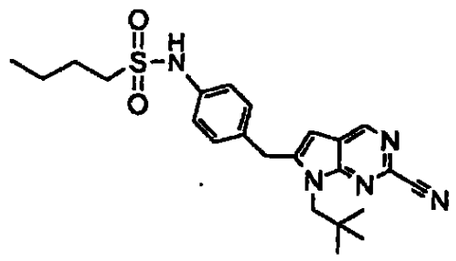
7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(4-pirrol-1-il-bencil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 6-(4-amino-bencil)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.32 mmol) en ácido acético (1 ml), se le agrega lentamente 2,5-dimetoxi-tetrahidro-furano (0.35 mmol). La mezcla de reacción se coloca a reflujo por 2h y se enfría. La mezcla se apaga con cloruro de amonio saturado y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lava con cloruro de amonio saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora completamente. El producto crudo se aplica a una cromatografía en columna de gel de sílice, que se eluye con los siguientes solventes: n-hexano:AcOEt=6:1 (v/v) y n-hexano:AcOEt=4:1 (v/v). El solvente del último efluente se elimina por evaporación y se seca en vacuo para resultar el compuesto del título, Rendimiento 60.2%, Rf=0.55 (n-hexano: AcOEt=2:1). ^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.06(s, 9H), 4.09(s, 2H), 4.24(s, 2H), 6.27(s, 1H), 6.35-6.36(m, 2H), 7.16-7.17(m, 2H), 7.21(d, 2H), 7.38(d, 2H), 8.84(s, 1H)

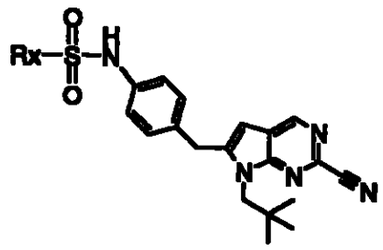
8-67.

{4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-amida del ácido butan-1-sulfónico



A una solución de 6-(4-amino-bencil)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.3 mmol) en CH_2Cl_2; (5 ml) se le agregaron lentamente trietilamina (0.36 mmol) y cloruro de 1-butansulfonilo (0.36 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 50 de CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar el producto crudo. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice resulta en el compuesto del título con un 39% de rendimiento.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 8-12 como se identifican abajo en el Cuadro 8-12.



8-12

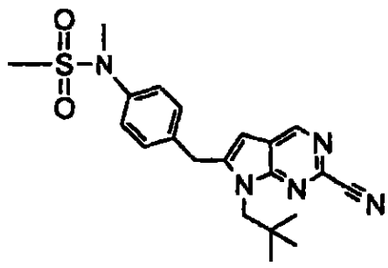
Cuadro 8-12

Ejemplo No.	Rx	Rendimiento (%)	Rf (solvente)	^{1}HRMN (400 MHz, δ)
8-67		39	0.57 (*n*-hexano :AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 0.91(t. 3H) . 1.05(s. 9H). 1.43(hex.2H), 1.82(qui. 2H). 3.10(t. 2H). 4.20(s. 2H), 6.24(s. 1H). 6.53(brs. 1H). 7.14(d. 2H), 7.20(d. 2H). 8.84(s.1H).
8-68		67	0.63 (*n*-hexano :AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H). 1.41(s. 3H), 1.42(s. 3H). 3.31(m. 1H). 4.07(s. 2H). 4.18(s. 2H). 6.24(s. 1H). 6.28(brs. 1H). 7.13(d. 2H), 7.21(d. 2H). 8.84(s.1H)
8-69		quant.	0.64 (*n*-hexano :AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.03(s. 9H). 4.02(s. 2H). 4.16(s. 2H). 6.16(s. 1H). 6.45(brs, 1H). 7.05(d, 2H), 7.43(d, 2H). 7.70(d, 2H). 8.84(s.1H)
8-70		78	0.75 (CH_2Cl_2: MeOH=9:1)	($CDCl_3$): 1.02(s, 9H). 2.38(s. 3H). 3.55 (s, 3H). 4.02(s. 2H). 4.14(s. 2H). 6.21(s. 1H). 7.04(d, 2H), 7.19(d. 2H). 7.31(s. 1H) . 7.52(brs, 1H). 8.82(s. 1H)
8-71		93	0.52 (*n*-hexano :AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.04(s, 9H). 2.67(s. 6H). 4.06(s, 2H), 4.18(s, 2H). 6.23(s. 1H). 6.32(br s, 1H). 7.11(d, 2H). 7.15(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-72		quant.	0.55 (*n*-hexano :AcOEt =1:1)	($CDCl_3$): 1.05(s. 9H). 1.40(t, 3H). 3.15(q. 3H), 4.07(s. 2H), 4.19(s. 2H), 6.24(s. 1H), 6.30(brs. 1H). 7.14(d. 2H), 7.20 (d. 2H), 8.84(s. 1H)

8-73		97	0.50 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	(CDCl3): 1.05(s, 9H), 1.05(t, 3H), 1.88(m, 2H), 3.09(t, 2H), 4.07(s, 2H), 4.19(s, 2H), 6.24(s, 1H), 6.27(brs, 1H), 7.14(d, 2H), 7.19 (d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-74		69	0.42 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	(CDCl3): 1.04(s, 9H), 4.06(s, 2H), 4.18(s, 2H), 5.99(d, 1H), 6.23(s, 1H), 6.31(d, 1H), 6.58(q, 1H), 6.60(br s, 1H), 7.12(d, 2H), 7.17(d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-75		92	0.42 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	(CDCl3): 1.05(s, 9H), 3.24(t, 2H), 3.43(s, 3H), 3.85(t, 2H), 4.07(s, 2H), 4.20(s, 2H), 6.25(s, 1H), 6.47(brs, 1H), 7.14(d, 2H), 7.24 (d, 2H), 8.84(s, 1H)
8-76		quant.	0.30 (*n*-hexane:AcOEt=7:3)	(DMSO-d6): 0.99(s, 9H), 2.11(m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.13(s, 2H), 4.26(s, 2H), 6.35(s, 1H), 7.04(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.25(s, 1H) , 9.01(s, 1H), 9.89(br s, 1H)
8-77		78	0.68 (CH_2Cl_2: MeOH=9:1)	(DMSO-d6): 0.97(s, 9H), 3.64(s, 3H), 4.10(s, 2H), 4.19(s, 2H), 6.30(s, 1H), 7.12(s, 4H), 7.73(s, 1H), 7.79(s, 1H) , 9.00(s, 1H), 10.17(br s, 1H)
8-78		71	0.31 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	(CDCl3): 1.05(s, 9H), 3.82(m, 2H), 4.08(s, 2H), 4.22(s, 2H), 6.25(s, 1H), 6.84(br s, 1H), 7.20(d, 2H), 7.26(d, 2H), 8.86(s, 1H)
8-79		62	0.65 (*n*-hexane:AcOEt=1:1)	(CDCl3): 1.02(s, 9H), 2.38(s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.02(s, 2H), 4.14(s, 2H), 6.21(s, 1H), 7.04(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.31(s, 1H), 7.52(brs, 1H), 8.82(s, 1H)

8-80.

N-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-N-metil-metansulfonamida

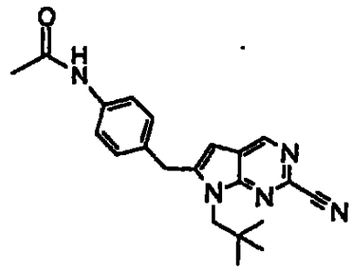


A una solución de .N.-{4-[2-ciano-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilometilo]-fenil}-metansulfonamida (0.377 mmol) en DMF (5ml), se agregaron carbonato de potasio (0.453 mmol) y yoduro de metilo (0.453 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 21h. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 50 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacio para dar 220 mg de producto crudo. La purificación del residuo por cromatografía en columna dio el compuesto del título con un 92% de rendimiento. Rf = 0.35 (n-hexano:AcOEt =7:3)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(s, 9H), 2.86(s, 3H), 3.33(s, 3H), 4.08(s, 2H), 4.22(s, 2H), 6.26(s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.36(d, 2H), 8.85(s, 1H).

8-81.

N-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-acetamida



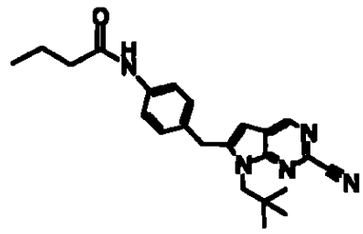
A una solución de 6-(4-amino-bencilo)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL), se agregaron trietilamina (0.36 mmol) y cloruro de acetilo (0.36 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 50 ml de AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacio para el producto crudo. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice resulta en el compuesto del título con un 84% de rendimiento.

Rf= 0.22 (n-hexano:AcOEt =1:1)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDC1_3$) δ 1.04(s, 9H), 2.19(s, 3H), 4.06(s, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.24(s, IH), 7.11(d,2H), 7.18(brs, 1H), 7.49(d, 2H), 8.83(s, 1H).

8-82.

N-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-butiramida

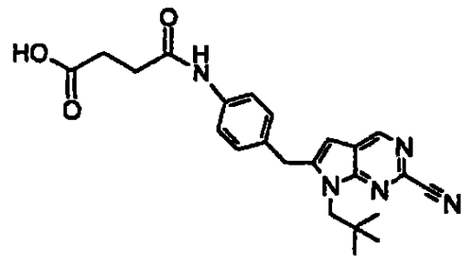


A una solución de 6-(4-amino-bencil)-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.3 mmol) en DMF (4ml), se agregan ácido butírico (0.36 mmol), carbodiimida soluble en agua (0.45 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.45 mmol) a 0°C, y después la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se apaga con cloruro de amonio y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en vacuo para dar 129mg de producto crudo. La purificación del residuo por cromatografía en columna en gel de sílice, resulta en el compuesto del título con un 96% de rendimiento. Rf = 0.46 (n-hexano:AcOEt=1:1)

^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.02(t, 3H), 1.04(s, 9H), 1.70-1.85(m, 2H), 2.35(t, 2H), 4.06(s, 2H), 4.18(s, 2H), 6.24(s, 1H), 7.11(d, 2H), 7.12(br s, 1H), 7.5 l(d, 2H), 8.82(s, 1H).

8-83.

Ácido N-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2.3-d]-pirimidin-6-ilometil]-fenilo}-succinámico



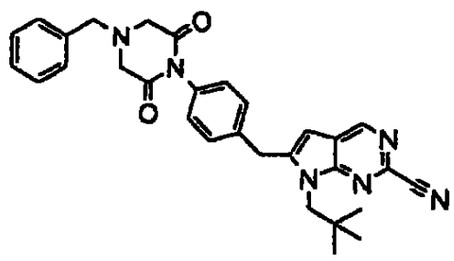
A una solución de 6-(4-amino-bencil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.626 mmol) en THF (3ml), se le agregó anhidrido succinico (0.626 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, resulta en el compuesto del título con un rendimiento cuantitativo.

Rf = 0.49(CH_2Cl_2 : MeOH=9:1)

1H RMN(400 MHz, $CDC1_3$) δ 1.05(s, 9H), 2.56(s, 4H), 4.18(s, 2H), 4.30(s, 2H), 6.40(s, 1H), 7.25(d, 2H), 7.63(d. 2H), 9.06(s, 1H), 10.25(br s, 1H).

8-84.

Ácido N-{4-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-fenil}-succinámico



A una suspensión de ácido N-benciloiminodiacético (2 mmol) en THF (15ml), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (4.4 mmol). La mezcla de reacción se puso a reflujo por 10 minutos. Se agregó 6-(4-Amino-bencilo)-7-(2,2-dimetil-propilo)-7.H.-pirrolo[2,3-d.]pirimidin-2-carbonitrilo a la mezcla de reacción y después la mezcla se agita a 80°C por 1 día. La mezcla se apagó con cloruro de amonio saturado y se extrae con dos porciones de 100 ml de AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, resultó en 874 mg del compuesto del título con un 86% de rendimiento.

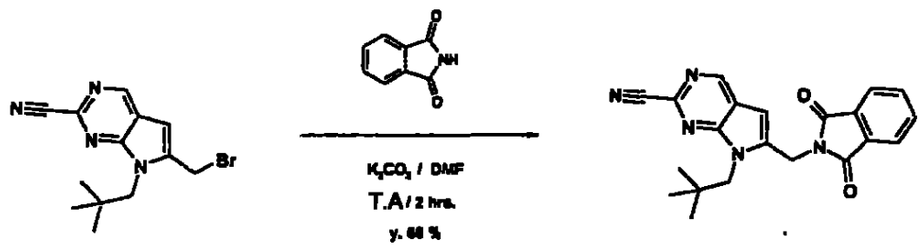
Rf = 0.48 (n-hexano:AcOEt=7:3)

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(s, 9H), 3.58(s, 4H), 3.73 (s, 2H), 4.10(s, 2H), 4.25(s, 2H), 6.30(s, 1H), 7.12(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.35(m, 5H), 8.85(s, 1H)

El ejemplo 9 describe la preparación de derivados de ftalimida, hidantoína, oxazolidinona y 2,6-dioxo-piperazina.

Ejemplo 9-1.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

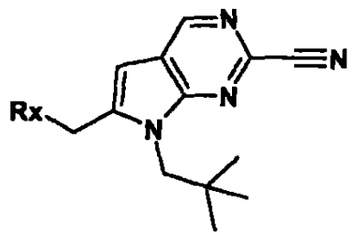


A una solución de 500 mg (1.63 mmoles) de fenilftalimida en 20 ml de DMF, se agregaron 315 mg (2.28 mmoles) de K2CO3 y 500 mg (1.63 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo sucesivamente, y la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con hielo-agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-Hexano:AcOEt=2:1) dio 412 mg del 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 68 % de rendimiento.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$,) : 1.08 (s , 9H), 4.39 (s , 2H), 5.12 (s , 2H), 6.70 (s,1H), 7.75-7.80 (m , 2H), 7.85-7.92(m ,2H), 8.88 (s , 1H)

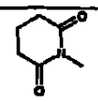
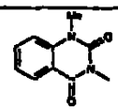
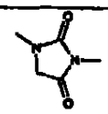
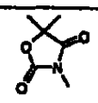
Rf= 0.24 (n-Hexano:AcOEt =1:1)

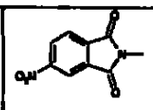
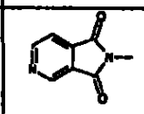
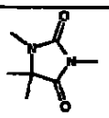
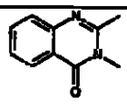
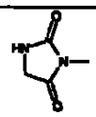
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-1 como se identifican abajo en el Cuadro 9-1.

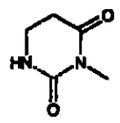
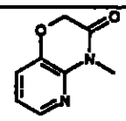
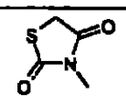
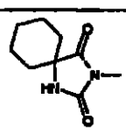
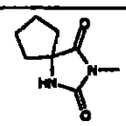


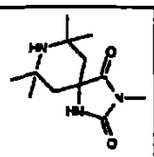
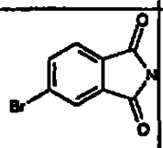
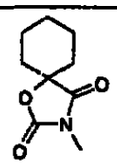
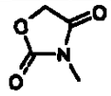
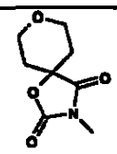
9-1

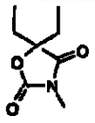
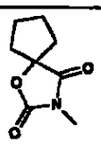
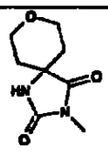
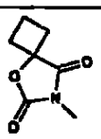
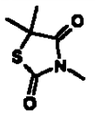
Cuadro 9-1

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-2		76.4	0.51 (*n*-Hexano:AcOEt=1:5)	$CDCl_3$:1.02 (s, 9H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.73 (t, 4H), 4.54 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)
9-3		64	0.32 (nHexano:AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.06 (s, 9H), 3.76 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.77 – 7.83 (m, 2H), 8.42 – 8.44 (m, 1H), 8.99 (s, 1H)
9-4		47	0.36 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)
9-5		37	0.7 (CH_2Cl_2:Acetona=9:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s, 9H), 1.59 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

9-6		48	0.52 (n-Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.08 (s ,9H) . 4.39 (s . 2H) . 5.18 (s , 2H) , 6.73 (s . 1H) . 8.08 (d . 1H) , 8.63 (dd . 1H). 8.69 (d . 1H) , 8.90 (s . 1H)
9-7		79	0.20 (n-Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.08 (s .9H) . 4.38 (s . 2H) . 5.15 (s , 2H) , 6.72 (s . 1H) . 7.78 (dd . 1H) , 8.90 (s . 1H) . 9.11 (d . 1H), 9.19 (d . 1H)
9-8		82	0.52 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) . 1.40 (s . 6H) , 2.90 (s , 3H) . 4.35 (s . 2H) , 4.93 (s , 2H) , 6.65 (s , 1H) . 8.90 (s , 1H)
9-9		44	0.27 (n-Hexane :AcOEt=1:3)	$CDCl_3$; 1.13 (s , 9H). 2.66 (s . 3H) , 4.28 (s . 2H) , 5.54 (s . 2H) . 6.18 (s , 1H) . 7.48-7.53 (m , 1H) , 7.68-7.72 (m . 1H) . 7.78-7.84 (m , 1H) . 8.22-8.27 (m . 1H) . 8.81 (s . 1H)
9-10		77	0.34 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s . 9H) . 4.04 (s , 2H) . 4.36 (s , 2H) . 4.95 (s , 2H) , 5.15 (brs , 2H) , 6.74 (s . 1H) , 8.91 (s . 1H)

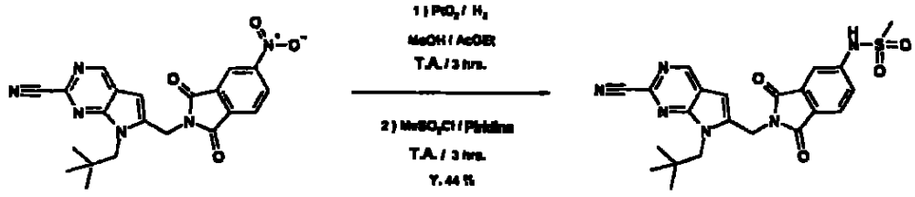
9-11		47	0.24 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.02 (s , 9H) . 2.75 – 2.85 (m . 2H) , 3.45 – 3.55 (m , 2H) . 4.35 (s . 2H) . 5.18 (s , 2H) . 5.74 (brs . 2H) , 6.57 (s . 1H) . 8.87 (s . 1H)
9-12		82	0.48 (n-Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.08 (s ,9H) . 4.43 (s . 2H) . 5.57 (s . 2H) . 6.54 (s . 1H) . 6.95 – 7.05 (m . 1H) . 7.25 – 7.35 (m . 1H) . 7.99 (s . 1H) . 8.82 (s . 1H)
9-13		7	0.46 ($CHCl_3$:Acetone =9:1)	$CDCl_3$: 1.02 (s , 9H) . 4.01 (s. 2H) . 4.35 (s , 2H) . 5.04 (s , 2H) . 6.70 (s , 1H) , 8.92 (s . 1H)
9-14		73	0.36 (n-Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$:1.03(s ,9H) . 1.33-1.44(m. 3H) . 1.57-1.74 (m , 2H) . 1.83-1.94 (m . 5H) . 4.33 (s. 2H) . 4.91(s . 2H) . 6.04 (s . 1H) . 6.63 (s . 1H) . 8.91 (s . 1H)
9-15		87	0.50 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.04(s , 9H) , 1.76-1.85 (m , 4H) , 1.88-1.97 (m , 2H) , 2.13-2.24 (m . 2H) , 4.34 (s , 2H) . 4.93 (s , 2H) , 5.51 (bs , 1H) . 6.66 (s , 1H) , 8.91 (s , 1H)

9-16		43	0.50 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.04 (s , 9H), 1.22 (s , 6H) . 1.25 (s , 6H) , 1.64.(d . 2H) , 1.80 (d . 2H) . 4.34 (s . 2H) , 4.93 (s , 2H) . 6.01 (brs . 1H) , 6.66 (s , 1H) , 8.93 (s , 1H)
9-17		62	0.64 (n- Hexano :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.07 (s , 9H) , 4.37 (s . 2H) , 5.11 (s , 2H) , 6.69 (s , 1H) , 7.73 (d . 1H) , 7.90 (dd . 1H). 8.01 (d . 1H) , 8.88 (s . 1H)
9-18		86	0.5 (*n*- Hexano :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.32-1.45 (m , 1H) , 1.50-1.58 (m , 1H). 1.61-1.96 (m , 8H) . 4.32 (s . 2H) . 4.94 (s , 2H) . 6.68 (s , 1H) . 8.93 (s , 1H)
9-19		29	0.64 (*n*- Hexano :AcOEt=1:3)	($CDCl_3$+DMSO-d_6) : 1.04 (s , 9H) , 4.35 (s . 2H) , 4.78 (s . 2H) 5.00 (s , 2H) , 6.81 (s , 1H) , 8.95 (s , 1H)
9-20		80	0.31 (n- Hexano : AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s , 9H) , 1.73 (brd . 2H) , 2.15-2.23 (m , 2H) , 3.79 (brt , 2H) , 3.97- 4.02 (m , 2H) . 4.34 (s , 2H) , 4.98 (s , 2H) , 6.71 (s , 1H) , 8.95 (s, 1H)

9-21		20	0.5 (*n*-Hexano :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 0.85 (t , 6H) , 1.03 (s , 9H) , 1.91 (q , 4H) , 4.35 (s , 2H) , 4.96 (s , 2H) , 6.73 (s , 1H) , 8.95 (s , 1H)
9-22		26	0.49 (n-Hexano : AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s , 9H) , 1.85-1.99 (m , 4H) , 2.02-2.08 (m , 2H) , 2.15-2.22 (m , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.97 (s , 2H) , 6.71 (s , 1H) , 8.95 (s , 1H)
9-23		40	0.57 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s , 9H) , 1.62-1.68 (m , 2H) , 2.08-2.17 (m , 2H) , 3.60-3.68 (m , 2H) , 4.04-4.11 (m , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.93 (s , 2H) , 5.96 (brs, 1H) , 6.65 (s , 1H) , 8.91 (s , 1H)
9-24		15	0.41 (n-Hexano : AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s 9H) , 1.97-2.11 (m , 2H) , 2.59-2.64 (m , 4H) , 4.34 (s , 2H) , 4.95 (s , 2H) , 6.74 (s , 1H) , 8.94 (s , 1H)
9-25		23	0.65 (*n*- Hexano:Éter =1:1).	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.73 (s , 6H) , 4.33 (s , 2H) , 5.02 (s , 2H) , 6.61 (s , 1H) , 8.92 (s , 1H)

9-26.

N.-{2-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-il}-metanosulfonamida



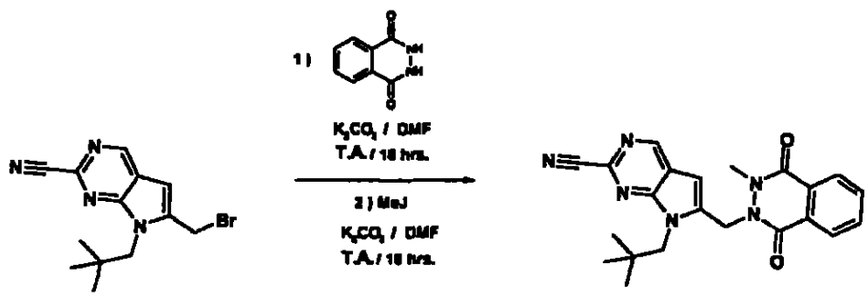
A una suspensión de una cantidad catalítica de PtO_2 en 10 ml de MeOH y 10 ml de AcOEt, se agregaron 200 mg (0.48 mmoles) de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(5-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y la mezcla se agita bajo atmósfera de H_2. Después de agitarse por 3 horas, la mezcla de reacción se filtra a través de celita y se concentró bajo presión reducida para dar la amina cruda. A la amina cruda, se agregaron 0.052 ml (0.67 mmoles) de cloruro de metansulfonilo a 0 °C y la mezcla se dejó tibiar a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La mezcla de reacción se vacía en hielo agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgS04 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:n-Hexano: AcOEt=1:1) para dar 98 mg del N.-{2-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5-ilo}-metansulfonamida con un 44 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.03 (s, 9H), 3.18 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.72(s, H), 7.57 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 9.03 (s ,1H), 10.70 (s, 1 H)

Rf= 0.62 (AcOEt)

9-27.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(3-metil-1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 338 mg (1.3 mmoles) de ftalhidrazida en 20 ml de DMF, se agregaron 252 mg (1.83 mmoles) de K_2C0_3 y 400 mg (1.30 mmoles) de 6-Bromometilo-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo sucesivamente y la mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con hielo-agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron H_2O, salmuera y se secaron sobre $MgS0_4$. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano:AcOEt =1:2) dio 412 mg del 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado en 70 % de rendimiento. El producto obtenido se trata con MeJ bajo las mismas condiciones para dar el compuesto N- metilado. A una solución de 295 mg (0.76 mmoles) de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 20 ml de DMF , se agregaron 0.066 ml (1.06 mmoles) de MeJ y 168 mg (1.22 mmoles) de K_2C0_3 sucesivamente y la mezcla se agitó

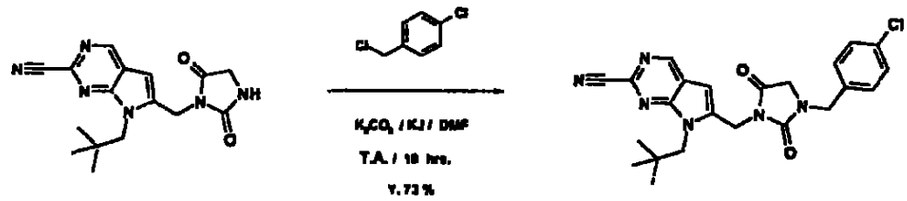
por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con hielo-agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-Hexano:AcOEt=1:4) dio 238 mg de 7-(2,2- Dimetil-propil)-6-(3-metil-1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 78 % de rendimiento.

^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.07 (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.45 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 8.24(dd, IH), 8.82(s, 1H)

Rf= 0.40 (n-Hexano:AcOEt=1:4)

9-28.

6-[3-(4-Cloro-bencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



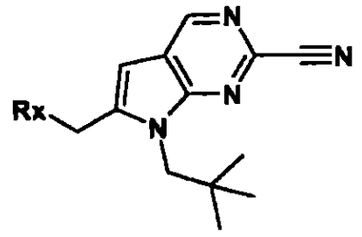
A una solución de 200mg (0.61 mmoles) de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 10 ml de DMF, 136 mg (0.98 mmoles) de K_2CO_3, 138 mg (0.86 mmoles) de cloruro de p-clorobencilo en 2 ml de DMF y se agregaron 142 mg (0.86 mmoles) de KI sucesivamente a temperatura ambiente. Después de agitarse por 18 horas, la mezcla de reacción

se apagó con hielo agua y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron H_20, salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 : AcOEt =8:1) dio 203 mg del 6-[3-(4-cloro-bencil)-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetilo-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 73 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.03 (s ,9H), 3.78 (s ,2H), 4.37 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.92 (s ,1H)

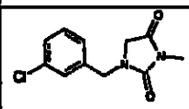
Rf=0.28 (n-hexano: AcOEt =1:1)

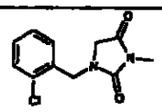
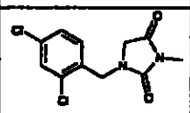
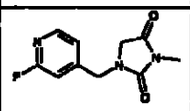
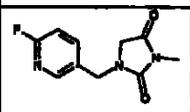
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-2 como se identifican abajo en el Cuadro 9-2.

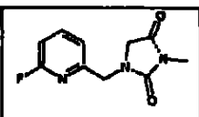
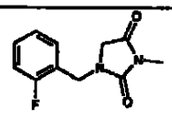
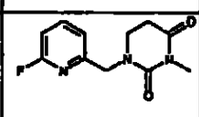
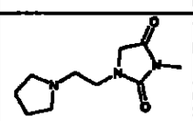
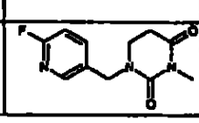


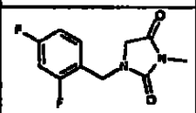
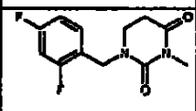
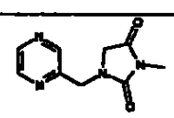
9-2

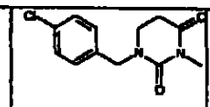
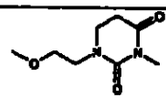
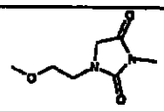
Cuadro 9-2

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-29		83	0.34 (n-Hexano:AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s, 9H), 3.80 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.05 - 7.15 (m, 1H), 7.22 – 7.35 (m, 3H), 8.92 (s, 1H)

9-30		85	0.40 (n-Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 3.84 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 4.71 (s , 2H) , 4.96 (s , 2H) , 6.74 (s , 1H) , 7.22 - 7.35 (m , 3H) , 7.37 – 7.45 (m , 1H) , 8.91 (s , 1H)
9-31		73	0.38 (n-Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 3.85 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 4.67 (s , 2H) , 4.95 (s , 2H) , 6.73 (s , 1H) , 7.25 - 7.30 (m , 2H) , 7.44 (d , 1H) , 8.92 (s , 1H)
9-32		41	0.46 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.04 (s , 9H) , 3.88 (s , 2H) , 4.38 (s , 2H) , 4.60 (s , 2H) , 4.99 (s , 2H) , 6.77 (s , 1H) , 6.81 (brs , 1H) , 7.07 (d , 1H) , 8.24 (d , 1H) , 8.93 (d , 1H)
9-33		62	0.48 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 3.83 (s , 2H) , 4.37 (s , 2H) , 4.57 (s , 2H) , 4.96 (s , 2H) , 6.75 (s , 1H) , 6.95 – 7.00 (m , 1H) , 7.70 – 7.78 (m , 1H) , 8.15 (dd , 1H) , 8.92 (d , 1H)

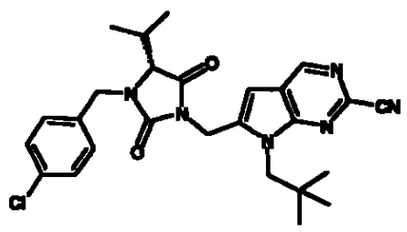
9-34		65	0.50 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.04 (s , 9H) , 4.11 (s , 2H) . 4.33 (s , 2H) , 4.65 (s . 2H) . 4.97 (s . 2H) . 6.82 (s . 1H) . 6.89 (dd , 1H) , 7.15 (dd , 1H) . 7.75 – 7.85 (m , 1H) . 8.92 (d . 1H)
9-35		94	0.38 (n- Hexane :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 3.86 (s , 2H) , 4.36 (s , 2H) . 4.63 (s . 2H) . 4.94 (s , 2H) . 6.73 (s . 1H) , 7.05 - 7.20 (m . 2H) . 7.30 – 7.40 (m , 2H) , 8.91 (s , 1H)
9-36		88	0.46 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.02 (s ,9H) . 2.85 – 2.95 (m . 2H) . 3.60 – 3.70 (m , 2H) . 4.30 (s , 2H) , 4.71 (s . 2H) . 5.22 (s . 2H) . 6.67 (s . 1H) , 6.85 – 6.90 (m . 1H) . 7.15 - 7.20 (m , 1H) , 7.75 – 7.85 (m , 1H) , 8.88 (s . 1H)
9-37		77	0.38 (CH_2Cl_2: MeOH = 10 :1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.70 – 1.80 (m , 4H) . 2.40 –2.80 (m . 6H) . 3.50 – 3.60 (m , 2H) . 4.07 (s , 2H) . 4.35 (s . 2H) . 4.93 (s . 2H) . 6.73 (s , 1H) . 8.90 (s , 1H)
9-38		30	0.38 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s ,9H) . 2.75 – 2.85 (m . 2H) , 3.35 – 3.45 (m

				, 2H) . 4.36 (s . 2H) . 4.62 (s . 2H) , 5.22 (s , 2H) , 6.53 (s . 1H) . 6.90 – 7.00 (m . 1H) . 7.70 - 7.80 (m . 1H) . 8.17 (d . 1H) . 8.88 (s . 1H)
9-39		97	0.36 (n- Hexano :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s . 9H) . 3.86 (s . 2H) . 4.36 (s . 2H) . 4.58 (s . 2H) , 4.94 (s . 2H) . 6.73 (s . 1H) . 6.85 - 6.95 (m , 2H) . 7.26 – 7.38 (m . 1H) , 8.91 (s . 1H)
9-40		55	0.30 (n- Hexano : AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.02 (s ,9H) .2.70 – 2.80 (m . 2H) . 3.35 – 3.45 (m . 2H) . 4.34 (s . 2H) . 4.64 (s . 2H) . 5.20 (s . 2H) , 6.52 (s . 1H) , 6.80 – 6.92 (m . 2H) . 7.30 - 7.40 (m . 1H) . 8.86 (s . 1H)
9-41		44	0.2 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) . 4.09 (s , 2H) . 4.36 (s . 2H) , 4.74 (s . 2H) . 4.97 (s , 2H) , 6.75 (s . 1H) , 8.50 - 8.60 (m , 2H) . 8.61 (d . 1H) . 8.92 (s . 1H)

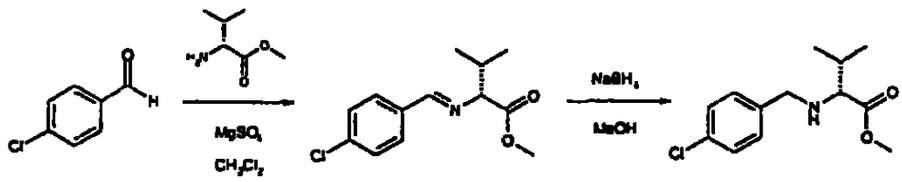
9-42		41	0.22 (n- Hexano : AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s ,9H) ,2.70 – 2.80 (m , 2H) . 3.25 – 3.35 (m , 2H) , 4.36 (s . 2H) . 4.60 (s . 2H) , 5.23 (s , 2H) . 6.54 (s . 1H) , 7.20 (d . 2H) . 7.31 (d . 2H) . 8.88 (s , 1H).
9-43		32	0.28 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.02 (s ,9H) ,2.77 (t . 2H) , 3.34 (s . 3H) . 3.50 – 3.58 (m , 4H) . 3.62 (t . 2H) . 4.34 (s , 2H) . 5.19 (s , 2H) . 6.53 (s . 1H) . 8.85 (s . 1H)
9-44		67	0.36 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.03 (s . 9H) . 3.34 (s , 3H) . 3.50 – 3.60 (m . 4H) . 4.05 (s . 2H) . 4.37 (s . 2H) . 4.94 (s , 2H) . 6.74 (s , 1H) . 8.91 (s , 1H)

9-45

6-[(R)-3-(4-cloro-bencil)-4-isopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A) Éster de metilo del ácido (R)-2-(4-Cloro-benciliamino)-3-metil-butírico

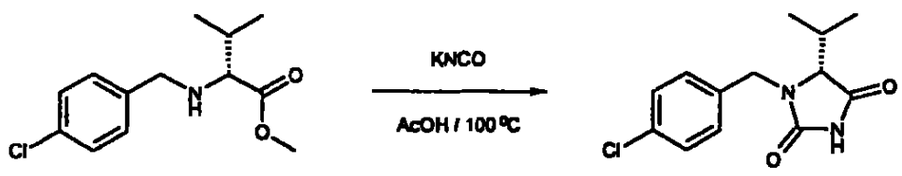


Se disolvieron 3g (18 mmoles) de clorohidrato del éster de metilo del ácido (R)-2-amino-3-metilo-butírico, 2.1 g (15 mmoles) de 4-cloro-benzaldehido y 2.94 ml (21 mmoles) de trietilamina se disolvieron en 100 ml de CH_2Cl_2 y se agregó en exceso de MgS04 a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. Después de agitarse por 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró completamente y se lava con CH_2Cl_2. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó la imina cruda en 250 ml de MeOH, 2.04 g (54 mmoles) de $NaBH_4$ se agregó en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C por 2 horas y se concentró a 1/4 del volumen entero bajo presión reducida. La mezcla se extrae con AcOEt y los extractos combinados se lavan con $NaHC0_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar 3.72 g de éster de metilo del ácido (R)-2-(4-cloro-benciliamino)-3-metil-butírico con un 97 % de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.92-0.95 (m, 6H), 1.75 (brs, 1H), 1.87-1.95 (m ,1H), 2.97 (d ,1H), 3.53 (d ,1H), 3.72 (s ,3H), 3.80 (d, 1H), 7.27 (s ,4H)

Rf= 0.76 (n-HexanoAcOEt=1:1)

B) (R)-1-(4-Cloro-bencil)-5-isopropil-imidazolidin-2,4-diona

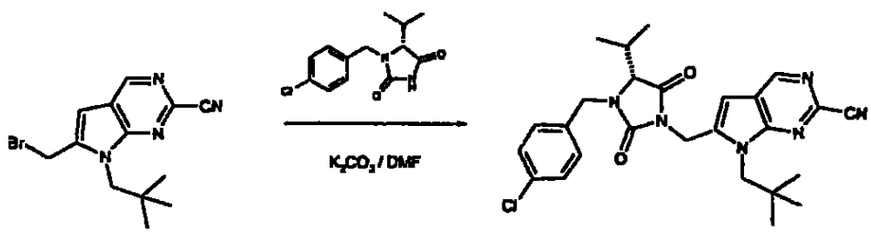


A una solución de 1.68g (6.59 mmoles) de éster de metilo del ácido (R)-2-(4-cloro-bencilamino)-3-metil-butírico en 20 ml de ácido acético, se agregaron 0.64g (7.91 mmoles) de cianato de potasio a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agita por 15 horas a temperatura ambiente y se calienta por 3 horas a 100 C, y después la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. La mezcla se extrae con AcOEt, y los extractos combinados se lavan con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secan sobre MgSO4 y se concentran después bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1.57 g de [R)-1-(4-cloro-bencil)-5-isopropilo-imidazolidin-2,4-diona con un 77 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.92 (d ,3H), 1.12 (d ,3H), 2.14-2.22 (m ,1H), 3.70 (d ,1H), 4.06 (d ,1H), 4.98 (d ,1H), 7.20 (d ,2H), 7.34 (d ,2H), 8.21 (brs, 1H)

Rf= 0.38 (n-Hexano:AcOEt=1:1)

C) 6-[(R)-3-(4-Cloro-bencil)-4-isopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



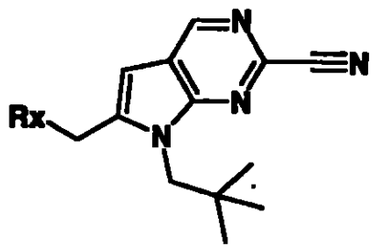
A una solución de 0.5g (1.63 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en DMF (5 ml) se agregaron 0.653 g (2.45 mmoles) de (R)-1-(4-cloro-bencilo)-5-isopropilo-imidazolidin-2,4-diona y 0.293g (2.12 mmoles) de K_2C0_3 a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0.644g del 6-[(R)-3-(4-cloro-bencil)-4-isopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilmetilo]-7-(2,2-dimetilo-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 78 % de rendimiento.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ) : 0.80 (d, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.10 (d, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.89-5.00 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.92 (s, 1H)

Rf= 0.41 (n-Hexano:AcOEt=1:1)

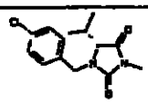
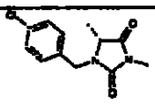
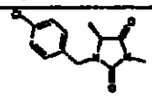
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los

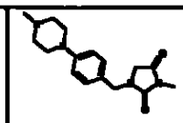
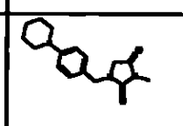
materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-3 como se identifican abajo en el Cuadro 9-3.



9-3

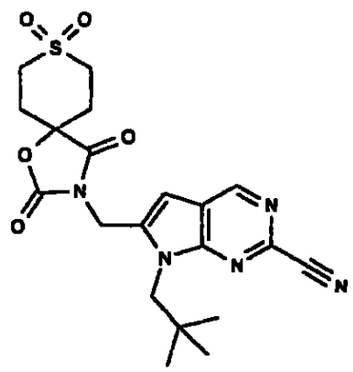
Cuadro 9-3

Ejemp. No.	Rx	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-45		0.41 (n-Hexano:AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 0.80(d, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.10(d, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.89 - 5.00 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.92 (s, 1H)
9-46		0.26 (n-Hexano:AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s, 9H), 1.38 (d, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.92 (s, 1H)
9-47		0.26 (n-Hexano:AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.04 (s, 9H), 1.38 (d, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.92 (s, 1H)

9-48		0.44 (CH_2Cl_2 :MeOH=10 :1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H), 2.35 (s , 3H), 2.55 – 2.65 (m , 4H), 3.15 – 3.25 (m, 4H), 3.75 (s , 2H), 4.37 (s , 2H), 4.46 (s , 2H), 4.94 (s , 2H), 6.73 (s , 1H), 6.87 (d , 2H), 7.11 (d , 2H), 8.91 (s , 1H)
9-49		0.32 (n- Hexano :AcOEt=1:1	$CDCl_3$: 1.09 (s , 9H), 1.55 – 1.75 (m , 6H), 3.10 – 3.20 (m , 4H), 3.75 (s , 2H), 4.37 (s , 2H), 4.45 (s , 2H), 4.94 (s , 2H), 6.73 (s , 1H), 6.87 (d , 2H), 7.10 (d , 2H), 8.91 (s , 1H)

9-50.

7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,4,8,8-tetraoxo-1-oxa-8□^{6}-tia-3-aza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A) 1-Oxa-8-tia-3-aza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

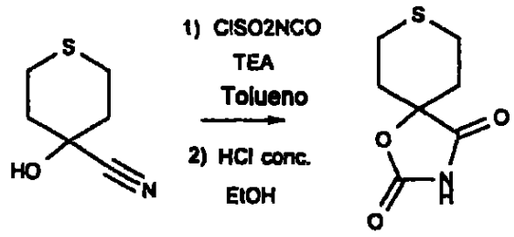
A una solución de 2.15 g (15 mmoles) de 4-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-4-carbonitrilo en 40 ml de tolueno se agregan 1.30 ml (15 mmoles) de isocianato de clorosulfonilo gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 1 hora, y se agregan 2.09 ml (15 mmoles) de trietilamina a la mezcla. La mezcla se agita por 3 horas a 110 °C, y después a temperatura ambiente por 15 horas y se concentró bajo presión reducida. Se

agregaron 16 ml de etanol y 3.2 ml de ácido clorhídrico concentrado al residuo a temperatura ambiente. Después de agitarse por 5 horas a 110 °C, la mezcla de reacción se diluyó con $CH2Cl_2$, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2S04 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice para dar 1.14 g de la 11oxa-8-tia-3-aza-espiro[4.5]decan-2,4-diona deseada con un 41 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz , $CDCl_3$, δ) ; 2.10-2.15 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 2H), 8.47 (brs, 1H)

Rf:= 0.57 (AcOEt:n-Hexano=1:1)

B) 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-8-tia-3-aza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



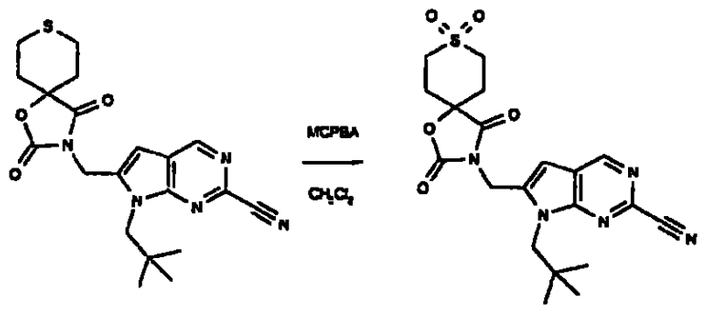
A una solución de 200 mg (0.52 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo y 146 mg (0.78 mmoles) de 1-oxa-8-tia-3-aza-espiro[4.5]decan-2,4-diona en 5 ml de DMF, se agregaron 117 mg (0.846 mmoles) de K_2CO_3 a temperatura ambiente. Después de agitarse por 18 horas, la mezcla de reacción se apagó con H_2O y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgS0_4$ y se

concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para dar 85 mg del 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-8-tia-3-aza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado (NVP-TAB516-NX) con un 32 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz , $CDCl_3$, δ) ; 1.02 (s, 9H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.69 (s, IH),8.94(s, 1H)

Rf:= 0.58(AcOEt:n-Hexano=1:1)

C) 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,4,8,8-tetraoxo-1-oxa-8□^{6}-tia-3-aza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 80 mg (0.193 mmoles) de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-8-tia-3-aza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 4 ml de CH_2Cl_2, 83 mg (0.484 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico se agregan a temperatura ambiente. Después de agitarse por 1 hora, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2, y se lava con NaHC03 saturado y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR de fase inversa para dar 54 mg del 7-(2,2-

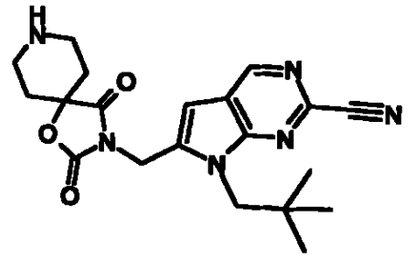
dimetil-propil)-6-(2,4,8,8-tetraoxo-1-oxa-8□^{6}-tia-3-aza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado con un 62 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ); 1.03 (s, 9H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 9.01 (s, 1H)

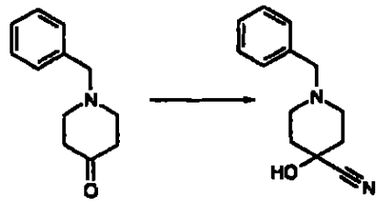
Rf:= 0.23 (AcOEt: n-Hexano=1:1)

9-51.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A). 1-Bencil-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo

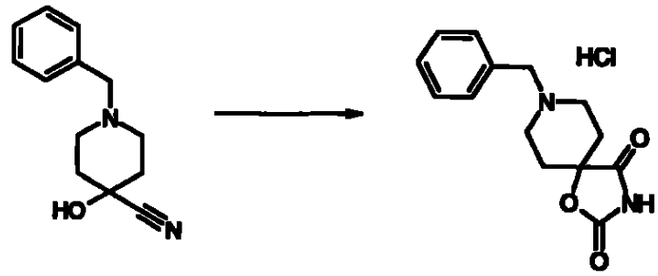


A una solución de 2g (10.6 mmoles) de 1-bencil-piperidin-4-ona en 14 ml de etanol se agregaron 6.8 ml (74.5 mmoles) de 2-hidroxi-2-metil-propionitrilo y 0.41 g (3 mmoles) de K_2CO_3 a 0°C. La mezcla

se agita a 0°C por 5 horas y se diluye con éter de dietilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre Na2SO4 y se concentra. La cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1) da 1.94 g del 1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo deseado con un 85 % de rendimiento.

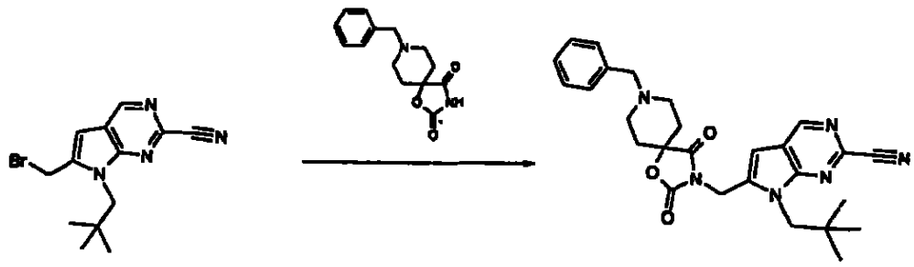
Rf=0.38 (CH_2Cl_2 : MeOH =9:1)

Clorohidrato de 8-Bencil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona



A una solución de 1.94 g (9 mmoles) de 1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo en 30 ml de tolueno, se agregaron 0.78 ml (9 mmoles) de isocianato de clorosulfonilo, gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 110 °C por 3 horas, y se agita después por 18 horas a temperatura ambiente y se concentra. Se agregan 5 ml de etanol y HCl 6N a temperatura ambiente y la mezcla se agita a 110 °C por 5 horas. Se agregan H2O y CH_2Cl_2 y la capa acuosa se concentra. Se agrega metanol al residuo y se recolectan los precipitados. El producto crudo se usa para la siguiente etapa.

C) 6-(8-Bencil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



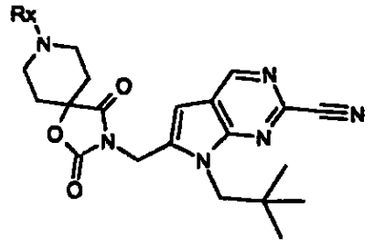
A una solución de 1.23 g (4 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-Dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 20 ml de DMF se agregan 1.42 g (4.8 mmoles) de clorohidrato de 8-bencil-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona (4.8 mmol) y 2.85 g (20.6 mmoles) de K2C03. La mezcla se agita por 3 horas a 50 °C. Se agregan 0.67 ml (4.8 mmoles) de trietilamina y la mezcla de reacción se agita por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con AcOEt, se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na2S04 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR (n-Hexano/AcOEt) para dar 0.59 g del 6-(8-Bencil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado con un 30 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, δ): 1.03 (s, 9H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.33-2.46 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.56 (s, 2H) , 4.33 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.69 (s ,1H), 7.27-7.38 (m, 5H), 8.94 (s,

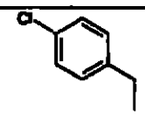
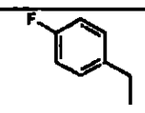
1H)

Rf=0.38 (n-Hexano:AcOEt=1:1)

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-4 como se identifican abajo en el Cuadro 9-4.

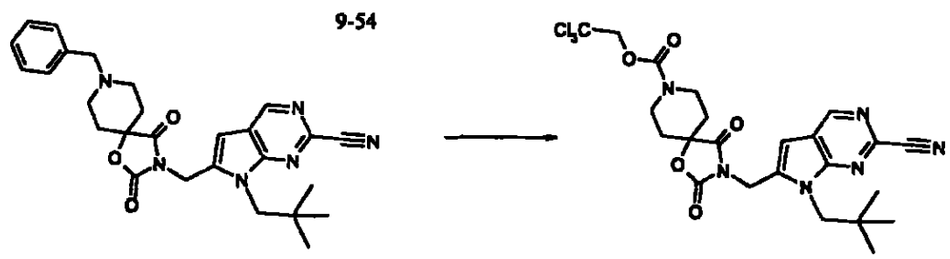


Cuadro9-4

Ejemp. No	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz , δ)
9-52		3	0.36 (n-Hexano :AcOEt=1:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.78 (d , 2H) . 2.17 (dt , 2H) , 2.37-2.43 (m , 2H) . 2.81-2.84 (m , 2H) . 3.52 (s , 2H) . 4.32 (s , 2H) , 4.95 (s , 2H) . 6.69 (s , 1H) . 7.24-7.28 (m , 4H) , 8.94 (s . 1H)
9-53		6	0.38 (*n*-Hexano /AcOEt=1/1)	$CDCl_3$: 1.05(s, 9H). 1.72-1.82(m, 2H), 2.1-2.25(m, 2H). 2.32-2.48(m, 2H), 2.80-2.89(m. 2H), 3.54(s, 2H), 4.34(s, 2H). 4.97(s, 2H), 6.71(s, 1H), 6.97-7.07(m. 2H), 7.2-7.35(m. 2H). 8.96(s, 1H)

Ejemplo 9-54

Éster de 2,2,2-tricloro-etilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2.3-d]pirimidin-6-ilmetil]-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico

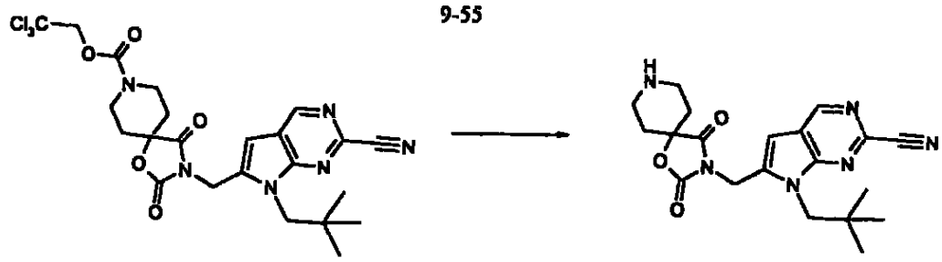


A una solución de 0.22g (0.45 mmoles) de 6-(8-bencil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7-(2,2-dimetil-propilo)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 4 ml de CH_3CN se agrega cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (0.91 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agita por 18 horas. Se agrega NH_4Cl acuoso y la capa orgánica se extrae con AcOEt, se lava con salmuera, se seca sobre Na2SO4 y se concentra. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice (n-Hexano:AcOEt=1:1) para dar 0.25 g del éster 2,2,2-tricloro-etilo del ácido 3-[2-ciano-7-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetilo]-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico con un 96 % de rendimiento. Rf=0.56(n-Hexano:AcOEt= 1:1). ^1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(s, 9H), 1.78-1.88(m, 2H), 2.07-2.18(m, 2H), 3.38-3.5(m, 2H), 4.12-4.22(m, 2H). 4.26(s, 2H), 4.7-4.85(m, 2H), 4.98(s, 2H), 6.71(s, 1H), 8.95(s, 1H).

Ejemplo 9-55

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

9-55



A una solución de 0.25 g (0.43 mmoles) de éster 2,2,2-tricloro-etilo del ácido 3-[2-ciano-7-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetilo]-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico en 7 ml de ácido acético, se agregan 112 mg (1.7 mmoles) de polvo de zinc a temperatura ambiente y la mezcla se agita por 3 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 mg (4.6 mmoles) adicionales de polvo de zinc a temperatura ambiente y la mezcla se agita por 2 horas. Después de la separación del zinc por filtración a través de celita, se agrega $NaHC0_3$ acuoso y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2S0_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR (H_20-0.1 %TFA/acetonitrilo-0.1 % TFA). Se recolectaron las fracciones, se basificaron con 5 % de NaHC03 acuoso, se extraen con AcOEt, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 y se concentraron bajo presión reducida para dar 0.046g del 7-(2.2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-3.8-diaza-

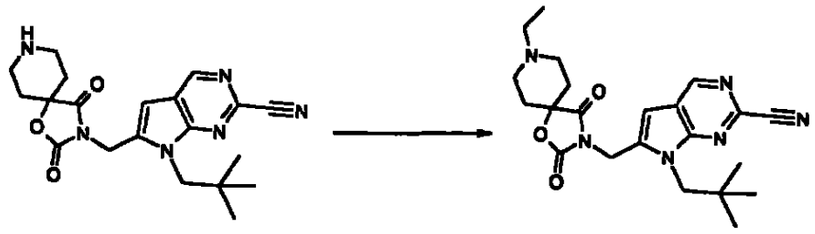
espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado con un 28 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.03 (s, 9H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.94-3.15 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)

Rf = 0.2 (CH_2Cl_2 : MeOH =9:1)

9-56.

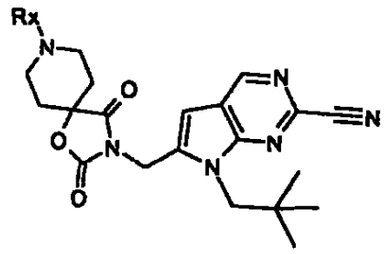
7-(2,2-dimetil-propil)-6-(8-etil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-3.8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo (0.63 mmol) en DMF (2 ml) se le agrega bromuro de etilo (0.69 mmol), K_2CO_3 (0.76 mmol), y NaI (0.95mmol). La mezcla se deja agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por CLAR (H_2O-0.1%TFA/acetonitrilo-0.1% TFA). Las fracciones se recolectaron, se basificaron con NaHCO3 acuoso, se extraen con

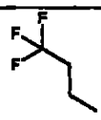
AcOEt, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2S04 y se concentraron bajo presión reducida para dar 7-(2.2-dimetil-propil)-6-(8-etil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo

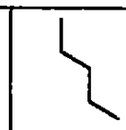
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-5 como se identifican abajo en el Cuadro 9-5.



9-5

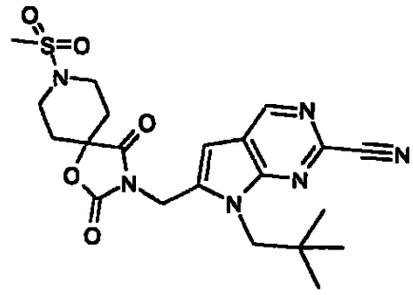
Cuadro 9-5

Ejemp. No.	Rx	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz , δ)
9-56		76.4	0.51 (CH_2Cl_2:MeOH =10:1)	($CDCl_3$): 1.05(s, 9H), 1.12(t, 3H), 1.82(d, 2H), 2.21(dt, 2H), 2.39(t, 2H), 2.51(q, 2H), 2.90-2.93(m, 2H), 4.35(s, 2H), 4.98(s, 2H), 6.72(s, 1H), 8.96(s, 1H)
9-57		37	0.56 (CH_2Cl_2:MeOH =8:1)	($CDCl_3$): 0.91(t, 3H), 1.03(s, 9H), 1.44-1.52(m, 2H), 1.78(d, 2H), 2.13-2.23(m, 2H), 2.32-2.41(m, 4H), 2.82-2.93(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.96(s, 2H), 7.00(s, 1H), 8.94(s, 1H)
9-58		33	0.30 (*n*- hexano :AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 1.03(s, 9H), 1.79(d, 2H), 2.17(ddd, 2H), 2.27-2.34(m, 2H), 2.45(ddd, 2H), 2.67(dd, 2H), 2.85(d, 2H), 4.33(s, 2H), 4.96(s, 2H), 6.70(s, 1H), 8.95(s, 1H)
9-59		57	0.33 (*n*-hexano :AcOEt=1:1)	($CDCl_3$): 0.89(d, 6H), 1.03(s, 9H), 1.74-1.81(m, 3H), 2.13(d, 2H), 2.19-2.20(m, 2H), 2.33(t, 2H), 2.80(d, 2H), 4.33(s, 2H), 4.95(s, 2H), 6.69(s, 1H), 8.94(s, 1H)
9-60		57	0.42 (CH_2Cl_2:MeOH =10:1)	($CDCl_3$): 0.11 (q, 2H), 0.54 (q, 2H), 0.85-0.87 (m, 1H), 1.03(s, 9H), 1.80(d, 2H), 2.21(dt, 2H), 2.32(d, 2H), 2.43(t, 2H), 2.99-3.02(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.96(s, 2H), 6.70(s, 1H), 8.94(s, 1H)

9-61		58	0.31 (n- Hexano :AcOEt=1:5)	($CDCl_3$): 0.92(t, 3H), 1.03(s, 9H), 1.20-1.55(m, 4H), 1.70-1.82(m, 2H), 2.10-2.48(m, 6H), 2.78-2.95(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.96(s, 2H), 6.70(s, 1H), 8.94(s, 1H)

9-62.

7-(2,2-dimetil-propil)-6-(8-metansulfonil-2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



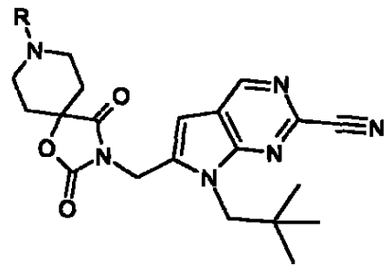
A una solución de 0.2 g (0.5 mmoles) de 7-(2.2-dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 5 ml de CH_2Cl_2, se agregaron 0.05 ml (0.65 mmoles) de cloruro de metansulfonilo y 0.08 ml (0.57 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita por 18 horas a temperatura ambiente y se purifica por CLAR(n-hexano/AcOEt) para dar el producto con un 48 % de rendimiento.

Rf=0.21(n-hexano:AcOEt= 1:1)

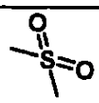
^{1}H RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03(s, 9H), 1.85-1.95(m, 2H), 2.2-2.3(m, 2H), 2.84(s, 3H), 3.1-3.2(m, 2H), 3.75-3.85(m, 2H), 4.33(s,

2H), 4.98(s, 2H), 6.72(s, 1H). 8.95(s, 1H).

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-6 como se identifican abajo en el Cuadro 9-6.

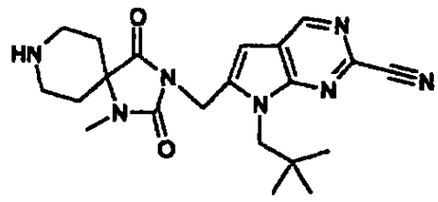


Cuadro 9-6

Ejemp. No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-63		31	0.43 (CH_2Cl_2:MeOH = 9:1)	($CDCl_3$) 1.03(s, 9H), 1.75-1.87(m, 2H), 2.0-2.1(m, 2H), 2.13(s, 3H), 3.11-3.22(m, 1H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.8-3.9(m, 1H), 4.33(s, 2H), 4.33-4.45(m, 1H), 4.98(s, 2H), 6.71(s, 1H), 8.95(s, 1H)
9-64		48	0.21 (*n*-hexano:AcOEt = 1:1)	($CDCl_3$) 1.03(s, 9H), 1.85-1.95(m, 2H), 2.2-2.3(m, 2H), 2.84(s, 3H), 3.1-3.2(m, 2H), 3.75-3.85(m, 2H), 4.33(s, 2H), 4.98(s, 2H), 6.72(s, 1H), 8.95(s, 1H)

9-65.

7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



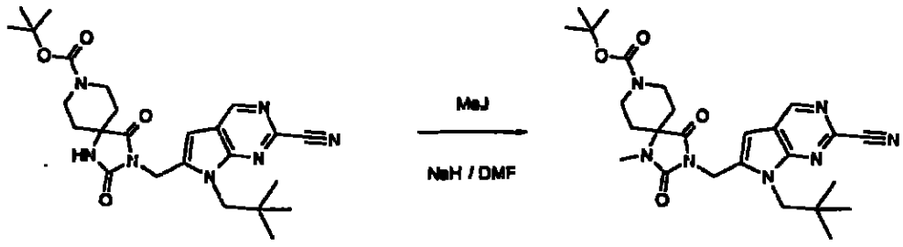
A) Éster tert-butilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico

A 6.45g (0.02 moles) de 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona en 65 ml de DMF se le agregan 3.32 g (0.024 moles) de K_2CO_3 y 7.35g (0.027 moles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo a temperatura ambiente. Después de agitarse por 5 horas, la mezcla de reacción se filtra para separar el K_2CO_3. El filtrado se diluye con AcOEt y H_2O, y después se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 9.43 g del éster tert-butilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico con un 90 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, δ) : 1.03 (s, 9H) ,1.47 (s, 9H) ,1.58-1.65 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.91-4.05 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.74 (brs, 1H), 6.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

Rf= 0.25 (n-Hexano:AcOEt =1:1)

B) Éster tert-butilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico



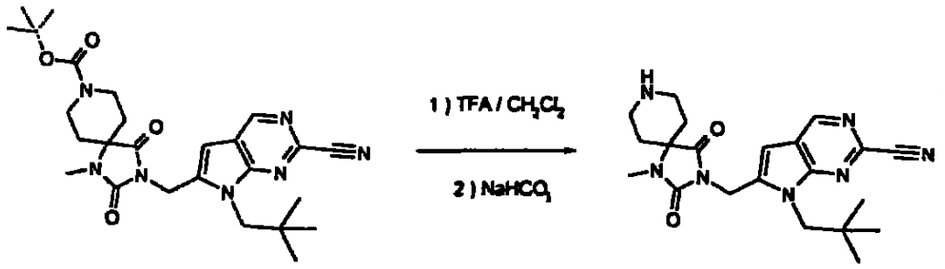
A una suspensión de 0.9g (0.024 moles) de NaH en 90ml de DMF, se agregan 9.34g (0.019 moles) de éster tert-butilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico a temperatura ambiente. Después de agitarse por 10 minutos, se agregaron 1.6ml (0.026moles) de yodometano lentamente a 0°C. Después de agitarse por 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se apaga con H_2O fría y la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1.54 g del éster tert-butilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico deseado con un 92 % de rendimiento.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ) ; 1.03 (s, 9H) ,1.47 (s, 9H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 2H), 2.85(s, 3H), 3.38-3.52(m, 2H), 4.00-4.22 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)

Rf- 0.20 (CH_2Cl_2 : AcOEt = 9:1)

C) 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 7.62g (0.015moles) de éster tert-butilo del ácido 3-[2-Ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico en 30ml de CH2Cl2, se agregaron 30ml (389 mmoles) de TFA a 0°C. Después de agitarse por 1 hora a temperatura ambiente , se agregó NaHC03 sat. a 0°C a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre MgS04 y se concentraron bajo presión reducida para dar el 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-diaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-

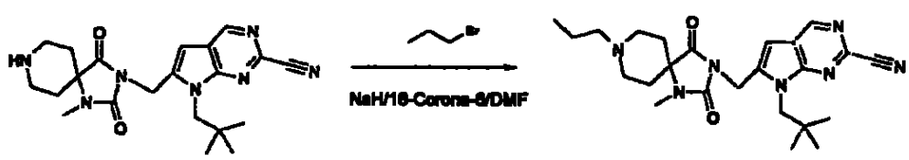
pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado en rendimiento cuantitativo. El producto crudo se usa para la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, δ): 1.03 (s, 9H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.64(s, 1H), 8.91(s, 1H)

Rf=0.25 (CH2C12: MeOH =9:1)

9-66.

7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



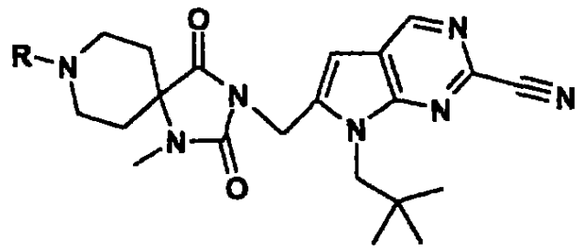
A una suspensión de 27.4mg (0.685mmoles) de NaH y 6.5mg (0.025 mmoles) de 18-corona-6 en 2.0 ml de DMF, se agregaron 200mg (0.488 mmoles) de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo a temperatura ambiente. Después de agitarse por 10 minutos, se agregaron 75 l (0.823 mmoles) de 1-bromo propano a 0°C y la mezcla de reacción se agita por 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con H_2O fría y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO4 y se concentraron a presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en gel de silice para dar 90.5 mg del 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(1-metil-2,4-dioxo-8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo con un 41 % de rendimiento.

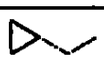
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ); 0.91 (t, 3H), 1.03 (s, 9H) ,1.48-1.60 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

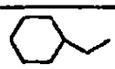
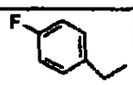
Rf= 0.15 (AcOEt:MeOH = 4:1)

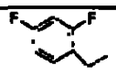
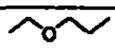
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 9-7 como se identifican abajo en el Cuadro 9-7.

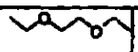
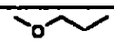
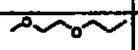
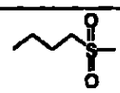


Cuadro 9-7

Ejemp. No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz. δ)
9-67		46	0.13 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 0.10-0.17 (m , 2H) , 0.51-0.59 (m , 2H) , 0.83-0.98 (m , 2H) , 1.03 (s, 9H), 1.61-1.69 (m , 2H) , 2.07-2.28 (m , 2H) , 2.34-2.42 (m , 2H) , 2.70-2.80 (m , 2H) , 2.89 (s , 3H) , 2.97-3.08 (m , 2H) , 3.36 (s , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 6.64 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H)

9-68		21	0.25 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.61-1.69 (m . 2H) . 2.07-2.28 (m , 2H) . 2.34-2.42 (m , 2H) , 2.70-2.80 (m . 2H). 2.87 (s . 3H) , 2.97-3.08 (m , 2H), 3.36 (brs . 2H) , 4.34 (s . 2H) , 4.90 (s . 2H) . 6.63 (s , 1H) .8.90 (s . 1H)
9-69		15	0.49 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 0.81-0.98 (m , 2H) . 1.03 (s . 9H) . 1.14-1.26 (m , 3H) .1.57-1.64 (m , 2H) , 1.65-1.81 (m , 4H) , 1.98-2.01 (m . 2H) , 2.22 (d . 2H) , 2.62-2.72 (m . 2H). 2.73-2.80 (m , 2H) . 2.86 (d , 2H). 2.88 (s . 3H), 4.34 (s . 2H), 4.90 (s . 2H), 6.64 (s , 1H) . 8.90 (s . 1H)
9-70		15	0.43 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) . 1.62-1.70 (m . 2H) , 2.05-2.17 (m , 2H), 2.30 (brs . 1H) . 2.88 (s . 3H) , 2.89-3.02 (m . 4H) , 3.36 (brs , 2H). 4.34 (s , 2H). 4.91 (s , 2H) . 6.64 (s , 1H), 8.90 (s . 1H)
9-71		53	0.50 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s . 9H) , 1.58-1.66 (m . 2H) , 2.00-2.12 (m , 2H) , 2.70-2.83 (m , 4H), 2.88 (s , 3H). 3.56 (s , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 7.00 (t . 2H) , 7.26-7.30 (m . 2□) , 8.89 (s , 1H)

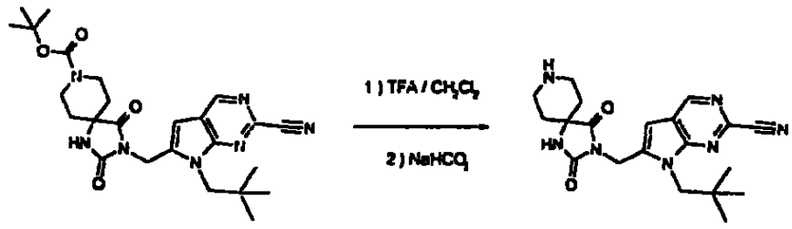
9-72		18	0.26 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.59-1.66 (m , 2H) , 2.02-2.13 (m , 2H) , 2.68-2.77 (m , 2H) , 2.83-2.93 (m , 2H) , 2.88 (s , 3H) , 3.11 (d , 2H) , 4.35 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 5.14-5.25 (m , 2H) , 5.81-5.93 (m , 1H) , 6.64 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H)
9-73		27	0.70 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.57-1.64 (m , 2H) , 2.00-2.10 (m , 2H) , 2.72-2.84 (m , 4H) , 3.49 (s , 3H) , 3.56 (s , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 7.23-7.32 (m , 4□) , 8.90 (s , 1H)
9-74		39	0.78 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.58-1.66 (m , 2H) , 2.00-2.12 (m , 2H) , 2.70-2.83 (m , 4H) , 2.88 (s , 3H) , 3.56 (s , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 7.00 (t , 2H) , 7.26-7.30 (m , 2□) , 8.89 (s , 1H)
9-75		38	0.23 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.20(□, 3H) , 1.58-1.64 (m , 2H) , 2.04-2.16 (m , 2H) , 2.69 (t , 2H) , 2.78-2.87 (m , 2H) , 2.88 (s , 3H) , 2.88-2.95 (m , 2H) , 3.51 (q , 2H) , 3.56 (t , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H)

9-76		10	0.40 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.20 (t , 3H) , 1.56-1.64 (m , 2H) , 2.08-2.18 (m , 2H) , 2.70 (t , 2H) , 2.77-2.96 (m , 2H) , 2.88 (s , 3H) , 3.52 (q , 2H) , 3.57-3.68 (m , 6H) , 4.34 (s , 2H) , 4.90 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H)
9-77		48	0.11 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 1.58-1.66 (m , 2H) , 2.08-2.20 (m , 2H) , 2.66-2.71 (m , 2H) , 2.73-2.84 (m , 2H) , 2.87 (s , 3H) , 2.86-2.95 (m , 2H) , 3.36 (s , 3H) , 3.47-3.55 (m , 2H) , 4.34 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H)
9-78		51	0.14 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) , 2.04-2.16 (m , 2H) , 2.71 (t , 2H) , 2.77-2.95 (m , 4H) , 2.88 (s , 3H) , 2.38 (s , 3H) , 3.53-3.58 (m , 2H) , 3.59-3.67 (m , 4H) , 4.35 (s , 2H) , 4.90 (s , 2H) , 6.63 (s , 1H) , 8.90 (s , 1H)
9-79		16	0.34 (n-hexane: AcOEt =1:1)	$CDCl_3$: 0.96 (t , 3H) , 1.03 (s , 9H) , 1.42-1.54 (m , 2H) , 1.65-1.73 (m , 2H) , 1.75-1.85 (m , 2H) , 2.06-2.18 (m , 2H) , 2.88 (s , 3H) , 2.97 (t , 2H) , 3.47-3.56 (m , 2H) , 3.80-3.87 (m , 2H) , 4.35 (s , 2H) , 4.92 (s , 2H) , 6.64 (s , 1H) , 8.92 (s , 1H)

9-80		63	0.71 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 0.94 (t , 3H) , 1.03 (s , 9H) , 1.38 (q , 2H) .1.49-1.73 (m , 4H) , 1.89-1.95 (m , 2H) . 2.35 (dd , 2H) . 2.84 (s , 3H) , 3.23-3.33 (m , 1H) , 3.74-3.90 (m , 2H) , 4.36 (s , 2H) , 4.62-4.71 (m , 1H) , 4.93 (s , 2H) . 6.65 (s , 1H) . 8.92 (s , 1H)

9-81

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec—3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 147.2 mg (0.297 mmoles) del ácido tert-butil 3-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-1-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-8-carboxílico en 2.0 ml de CH_2Cl_2, se agregaron 2 ml (25.96 mmoles) de TFA a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, y después se agregó $NaHCO_3$ saturado a 0°C. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 26.3 mg del 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-1,3,8-triaza-

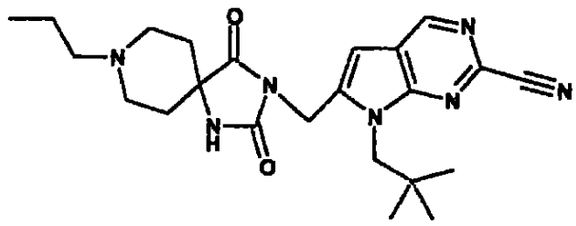
espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado en 22% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.03 (s, 2H), 1.54–1.72 (m, 2H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.78–2.89 (m, 2H), 3.21–3.30 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.15 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)

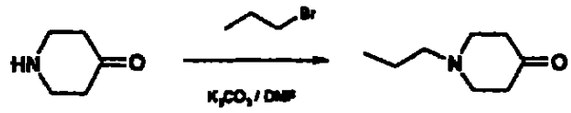
Rf=0.10(CH_2Cl_2:MeOH = 9:1)

9-82

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H- pirrolo[2,6-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A) 8-Propil-piperidin-4-ona



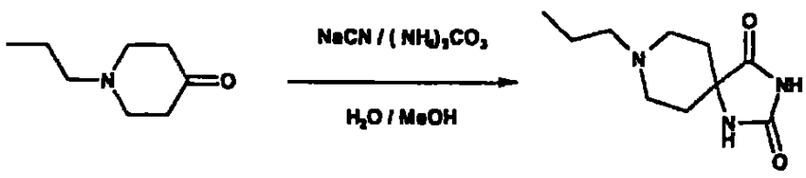
A una solución de 20 g (0.130 moles) de monohidrato del clorohidrato de 4-piperidona en 200 ml de DMF, 23.4 g (0.17 moles) de K_2CO_3 y 25 ml (0.274 moles) de 1-bromopropano se agregaron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas a temperatura ambiente y se filtró para separar K_2CO_3. El filtrado se extrajo con

AcOEt y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 17.11 g de la 8-propil-piperidin-4-ona deseada en 93%. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.94 (t, 3H), 1.55 (dd, 2H), 2.39-2.48 (m, 6H), 2.74 (t, 4H)

Rf = 0.30 (AcOEt)

B) 8-Propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona



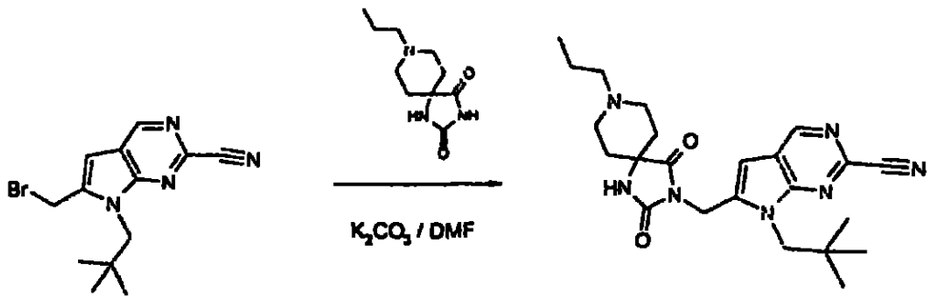
Se agregaron 12.6g (0.257 moles) de NaCN en 35 ml de H_2O gota a gota, durante 5 minutos a una solución de 17.1 g (0.121 moles) de 1-propil-piperidin-4-ona y 25.4 g (0.264 moles) de $(NH_4)_2CO_3$ en 65 ml de H_2O y 75 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó por 2 días a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado que apareció, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se disolvió en EtOH. Después de separar el material insoluble, el filtrado se concentró nuevamente bajo presión reducida. El material resultante se aisló por filtración y se lavó con éter para dar 17.11 g de 8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona deseado en 40% de rendimiento. El producto crudo se usa para la

siguiente etapa sin purificación.

^{1}H MNR (400 MHz, DMSO-d6, δ): 0.84 (t, 3H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.72–1.83 (m, 2H), 2.02–2.27 (m, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 8.03 (brs, 1H)

Rf = 0.10 (AcOEt)

C) 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



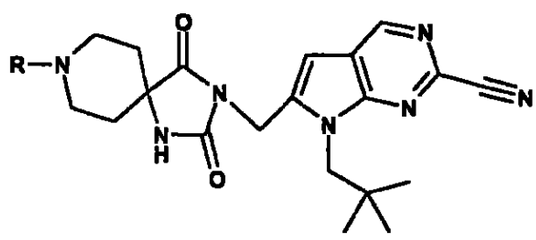
A una solución de 7.73 g (0.037 moles) de 8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona en 70 ml de DMF, se agregaron 4.39 g (0.032 moles) de K_2CO_3 y 7.50 g (0.024 moles) de 6- a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 5 horas a temperatura ambiente, y se filtró completamente el K_2CO_3. El filtrado se diluyó con AcOEt, H_2O y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5.87 g de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-8-propil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo deseado en 55% de

rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ); 0.91 (t, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.44– .56 (m, 2H), 1.62–1.70 (m, 2H), 2.09–2.22 (m, 4H), 2.34 (t, 2H), 2.89–2.98 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.77 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 8.91(s, 1H)

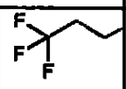
Rf= 0.26 (AcOEt : MeOH = 4:1)

Al repetir los procedimientos antes descritos, usando materiales y condiciones de partida adecuadas se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 9-8 como se identifican abajo en el Cuadro 9-8.



9-8

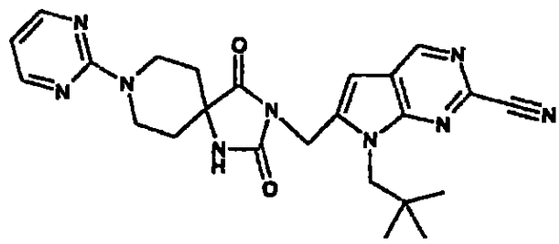
Cuadro 9-8

Ejemp. No.	R	Rend. (%)	Rf (Solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-83		95	0.60 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$: 1.03 (s , 9H) . 1.60-1.72 (m . 2H) , 2.11-2.18 (m , 4H) . 2.87-2.93 (m . 2H) , 3.51 (s , 2H) . 4.33 (s , 2H) , 4.91 (s , 2H) . 5.78 (brs . 1H) , 6.63 (s . 1H) . 7.24-7.31 (m . 2H) . 7.24-7.30 (二 , 2H) . 8.90 (s , 1H)
9-84		80	0.38 (AcOEt:MeOH=4:1)	$CDCl_3$:0.96 (t . 3H) , 1.03 (s . 9H) . 1.28-1.37 (m , 2H) , 1.41-1.50 (m . 2H) , 1.61-1.69 (m , 2H) . 2.05-2.20 (m . 4H) . 2.37 (t , 2H) , 2.89-2.97 (m . 2H) . 4.33 (s . 2H) . 4.92 (s . 2H) . 5.71 (brs . 1H) , 6.64 (s , 1H) , 8.91 (s . 1H)
9-85		46	0.58 (AcOEt)	($CDCl_3$): 1.05 (s, 9H), 1.65-1.75 (m . 2H) , 2.11-2.22 (m , 2H) . 2.23-2.42 (m . 4H) , 2.65-2.69 (m , 2H) , 2.90-3.00 (m

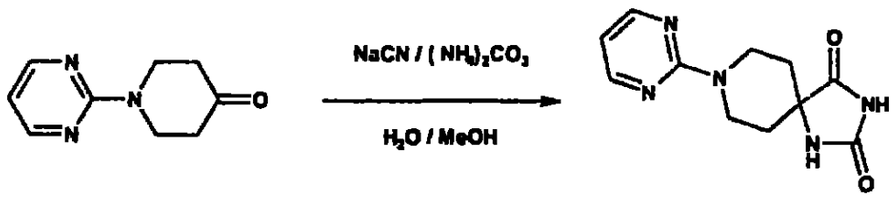
				, 2H) , 4.35 (s , 2H) , 4.94 (s , 2H) , 6.00 (brs , 1H) , 6.66 (s , 1H) 8.93 (s , 1H)
9-86		4.1	0.5 (AcOEt)	($CDCl_3$): 0.95 (s , 3H), 1.05(s , 9H) . 1.39(dd, 2H). 1.62-1.68 (m. 2H) . 1.68-1.77(m , 2H). 1.98-2.13(m , 2H) . 2.30-2.42(m , 2H). 3.39-3.57 (m , 2H), 3.85-3.97(m , 1H). 4.10-4.21(m . 1H), 4.36(s , 2H), 4.95 (s . 2H), 5.96(brs, 1H). 6.67(s , 1H) . 8.943 (s , 1H)
9-87		28	0.17 (AcOEt)	($CDCl_3$): 0.92 (t , 3H) . 1.05 (s , 9H) . 1.25-1.41 (m , 4H) , 1.43-1.58 (m , 2H). 1.62-1.73 (m . 2H) , 2.08-2.24 (m , 2H). 2.35-2.43 (t . 2H), 2.91-3.05 (m , 2H). 4.35 (s , 2H). 4.94 (s , 2H). 5.77 (brs , 1H) . 6.66 (s . 1H) . 8.93 (s , 1H)
9-88		8.4	0.35 (AcOEt)	($CDCl_3$): 0.91 (s , 3H) , 0.92 (s , 3H). 1.03(s , 9H) . 1.60-1.68 (m , 2H) . 1.72-1.85(m , 2H) . 2.03-2.22(m , 2H) . 2.86-2.95(m , 2H) . 4.35 (s, 2H) , 4.94(s , 2H). 5.76 (bs, 1H) , 6.66 (s , 1H) , 8.93 (s , 1H)
9-89		38	0.58 (MeOH:CH_2Cl_2=1:9)	($CDCl_3$) □ 1.03 (s , 9H) , 1.48-1.57 (m , 4H) , 1.62-1.79 (m , 4H) , 2.07-2.22 (m , 6H) , 2.44 (t , 2H) , 2.85-2.93 (m , 2H). 4.33 (s , 2H) , 4.92 (s , 2H), 6.64 (s , 1H) , 7.19 (brs , 1H) , 8.91 (s , 1H)

9-90

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4,-dioxo-8-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A) 8-Pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona

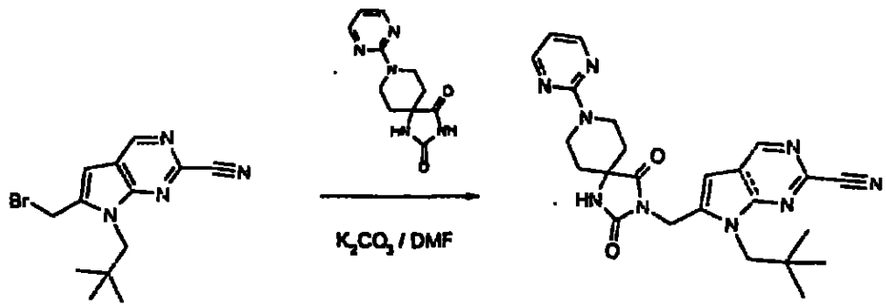


Se agregaron gota a gota 18.2 mg (3.718 mmoles) de NaCN en 0.5 ml de H_2O durante 5 minutos, a una solución de 300.0 mg (1.693 mmoles) de 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ona y 341.0 mg (3.549 mmoles) de $(NH_4)_2CO_3$ en 0.9 ml de H_2O y 1.1 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó por 2 días a temperatura ambiente. Los precipitados se separaron por filtración, el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar 180 mg de 8-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona deseado en 43% de rendimiento, que se usa para la siguiente etapa sin purificación.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO, δ): 1.55–1.62 (m, 2H), 1.70–1.80 (m, 2H), 3.33–3.44 (m, 2H), 4.40–4.48 (m, 2H), 6.64 (t, 1H), 8.37 (d, 2H), 8.59 (brs, 1H), 10.7 (brs, 1H)

Rf= 0.3 (AcOEt)

B) 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-8-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A una solución de 180.0 mg (0.728 mmoles) de 8-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona en 2.0 ml de DMF se agregaron 99.4 mg (0.719 mmoles) de K_2CO_3 y 170.0 mg (0.553 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 5 horas a temperatura ambiente y se filtró. La mezcla se diluye con AcOEt y H_2O, y después se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavan con agua y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 151.5 mg del 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,4-dioxo-8-pirimidin-2-il-1,3,8-triaza-espiro-[4.5]dec-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 58% de

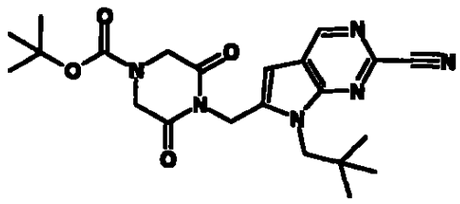
rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.01 (s, 9H), 1.67–1.77 (m, 2H), 2.05–2.15 (m, 2H), 3.45–3.54 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.51–4.60 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.55 (t, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.66 (s, 1H), 8.33 (d, 2H), 8.92 (s, 1H)

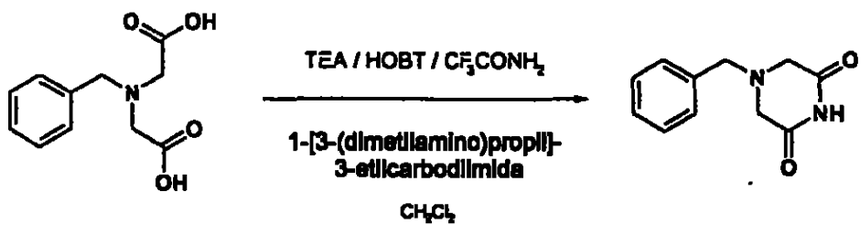
Rf= 0.44 (AcOEt)

9-91

Éster tert-butilo del ácido 4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-3,5-dioxo-piperazin-1-carboxílico



A) 4-Bencil-piperazin-2,6-diona



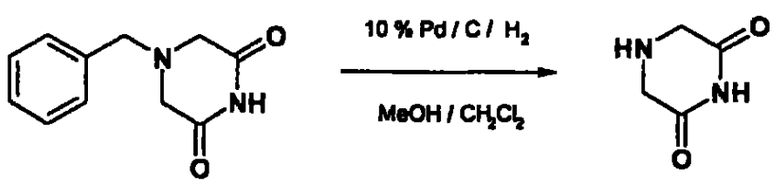
A una suspensión de 15 g (67 mmoles) de ácido benciliminodiacético en 300 ml de CH_2Cl_2, se agregaron sucesivamente 28 ml (201 mmoles) de trietilamina, 21.77 g (161 mmoles) de 1H-hidroxibenztriazol y 10.6 g (94 mmoles) de

trifluoroacetamida, y después se agregó 28.34 g (147.8 mmoles) de clorohidrato de 1-[3(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con H_2O fría y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-Hexano: AcOEt = 2:1) para dar 10 g del 4-bencil-piperazina-2,6-diona en 73% de rendimiento.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.37 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 7.25–7.40 (m, 5H), 8.35 (brs, 1H)

Rf= 0.30 (n-Hexano: AcOEt = 1:1)

B) Piperazin-2,6-diona



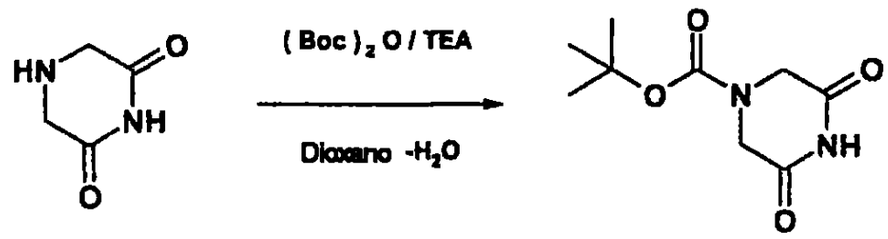
La mezcla de 10 g (49 mmoles) de 4-bencil-piperazin-2,6-diona y una cantidad catalítica de 10% Pd/C en 200 ml de MeOH y 50 ml de CH_2Cl_2 se agita por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra completamente a través de celita y se concentra el filtrado bajo presión reducida para dar polvo, que se lava con AcOEt para dar 5.47 g de la piperazin-2,6-diona en 98% de rendimiento.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.15 (m, 4H), 3.35 (s, 4H), 10.80 (brs,

1H)

Rf= 0.27 (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1)

C) éster tert-butilo del ácido 3,5 Dioxo-piperazin-1-carboxílico

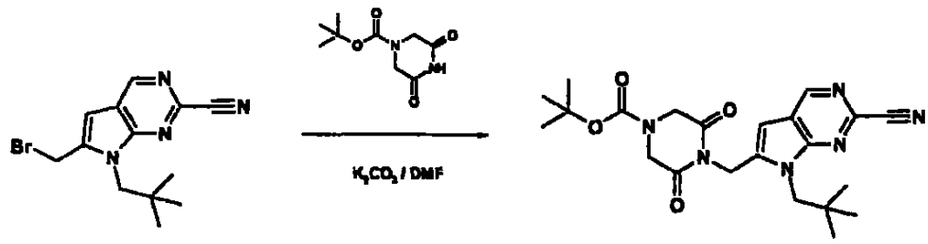


A una solución de 0.8 g (7 mmoles) de piperazin-2,6-diona en 10 ml de dioxano y 10 ml de H_2O, se agregaron sucesivamente 1.46 ml (10.5 mmoles) de trietilamina y 1.99 g (9.1 mmoles) de $(Boc)_2O$ en 5 ml de dioxano a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibiar a temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyo con AcOEt y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para dar 1.2 g de éster de tert-butilo del ácido 3,5 dioxo-piperazin-1-carboxílico en 80% de rendimiento.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.49 (s, 9H), 4.30 (s, 4H), 8.53 (s, 1H)

Rf= 0.68 (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1)

D) éster tert-butil del ácido 4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-3,5-dioxo-piperazin-1-carboxílico



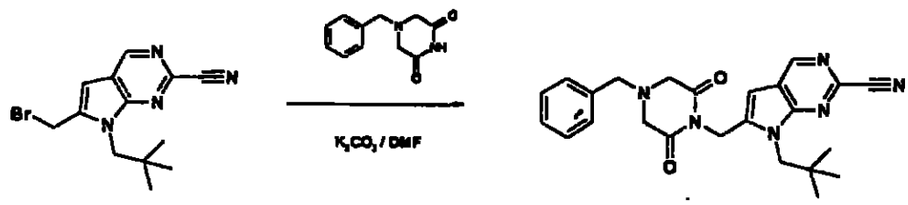
A un solución de 6 g (28 mmoles) del éster de tert-butilo del ácido 3,5 dioxo-piperazin-1-carboxílico en 70 ml de DMF, se agregaron 4.64 g (32.3 mmoles) de K_2CO_3 y 6.89 g (22.4 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo a 0°C. y la mezcla de reacción se dejó tibiar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano: AcOEt = 3:1) para dar 10.5 g del éster de tert-butilo del ácido 4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-3,5-dioxo-piperazin-1-carboxílico en 85% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.02 (s, 9H), 4.36 (s, 2H), 4.39 (s, 4H), 5.19 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)

Rf= 0.48 (n-Hexano: AcOEt = 1:1)

9-92

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,6-dioxo-4-fenilsulfanil-piperzin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



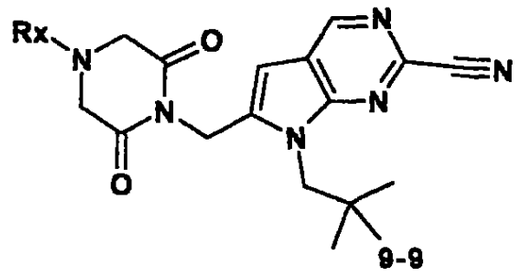
A una solución de 4.65 g (22.8 mmoles) de 4-bencil-piperazin-2,6-diona en 50 ml de DMF, se agregaron 3.40 g (24.6 mmoles) de K_2CO_3 y 5 g (16.2 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo a 0°C. y la mezcla de reacción se dejo entibiar a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La mezcla de reacción se apagó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron después bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-Hexano: AcOEt = 2:1) para dar 5.75 g del 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,6-dioxo-4-fenilsulfanil-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 82% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.02 (s, 9H), 3.46 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H), 8.88 (s, 1H)

Rf= 0.48 (n-Hexano: AcOEt = 1.1)

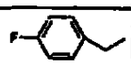
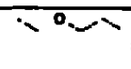
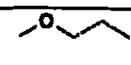
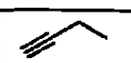
Al repetir los procedimientos antes descritos, usando materiales y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los

siguientes compuestos de fórmula 9-9 como se identifican abajo en el Cuadro 9-9.



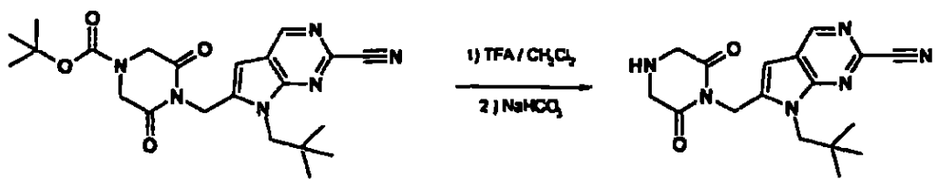
9-9

Cuadro 9-9

Ejemp. No.	RX	Rend. (%)	Rf	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-93		76	0.40 (n-Hexano : AcOEt = 1:1)	$CDCl_3$: 1.02 (s, 9H), 3.45 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.20 -7.30 (□, 2H), 8.88 (s, 1H)
9-94		57	0.48 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.02 (s, 9H), 1.20 (t, 3H), 2.70 – 2.78 (m, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.52 – 3.57 (m, 2H), 3.59 (s, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)
9-95		52	0.40 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.02 (s, 9H), 2.72 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.57 (s, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)
9-96		68	0.30 (n-Hexano : AcOEt = 1:1)	$CDCl_3$: 1.02 (s, 9H), 2.40 (t, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.55 (s, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.17 (s 2H), 6.53 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)

9-97.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-(2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



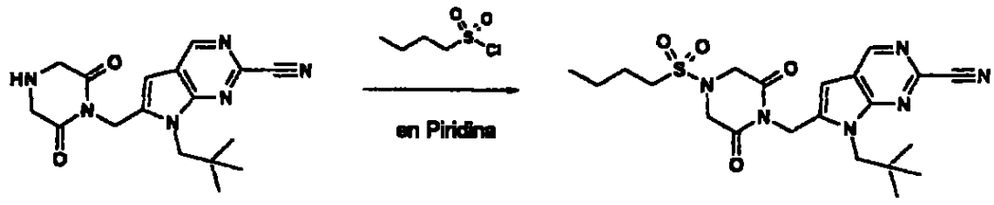
A una solución de 10.5 g (23.9 mmoles) de éster de tert-butilo del ácido 4-[2-ciano-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil]-3,5-dioxo-piperazin-1-carboxílico en 300 ml de CH_2Cl_2, se agregaron 52 ml (675 mmoles) de TFA a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó por 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2: AcOEt = 1:3) para dar 7.18 g de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 88.5% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 Mhz, $CDCl_3$, δ): 1.02 (s, 9H), 1.57 (brs, 1H), 1.57 (brs, 1H), 3.78 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

Rf= 0.20 (AcOEt)

9-98.

6-[4-(Butan-1-sulfonil)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



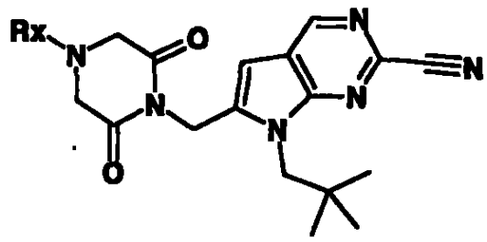
A una solución de 200 mg (0.59 mmoles) de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-(2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 4 ml de piridina, se agregaron 184 mg (1.2 mmoles) de cloruro de 1-metansulfonilo a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibiar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El polvo crudo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2, y la capa de CH_2Cl_2 se lava con HCl acuoso 1N, salmuera, y después se seca sobre $MgSO_4$. La capa de CH_2Cl_2 se concentra bajo presión reducida para dar un polvo incoloro, que se lava con éter para dar 195 mg del 6-[4-(butano-1-sulfonil)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil]-7-(2,2-dimetil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo en 72% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0.93 (t, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.35 – 1.50 (m, 2H), 1.70 – 1.82 (m, 2H), 3.00 – 3.10 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.32 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)

Rf= 0.26 (n-Hexano : AcOEt = 1:1)

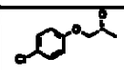
Al repetir los procedimientos antes descritos usando materiales

y condiciones de partida apropiadas, se obtuvieron los siguientes compuestos de fórmula 9-10 como se identifican abajo en el Cuadro 9-10.



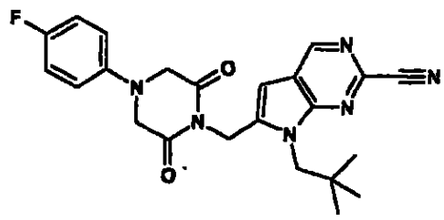
9-10

Cuadro 9-10

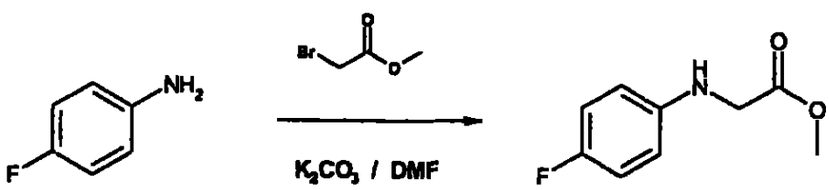
Ejemplo No.	R	Rend. (%)	Rf (solvente)	^{1}H RMN (400 MHz, δ)
9-99		48	0.44 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.02 (s, 9H), 2.97 (s, 3H), 4.27 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)
9-100		77	0.56 (AcOEt)	$CDCl_3$: 1.01 (s, 9H), 4.32 (s, 2H), 4.60 (brs, 4H), 4.75 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 8.85 (s, 1H)

9-101.

7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-fluoro-fenil)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbonitrilo



A) éster de metilo del ácido (4-Fluoro-fenilamino)-acético



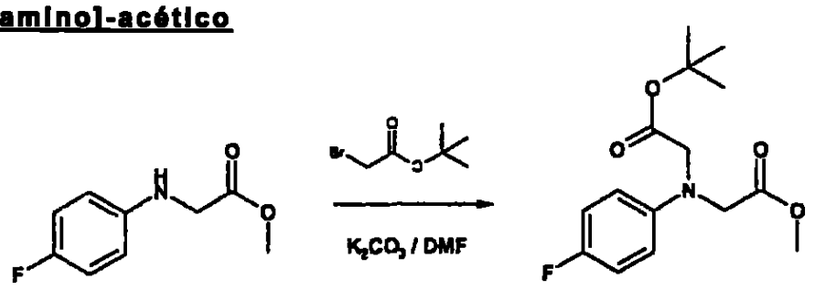
A una solución de 25 g (225 mmoles) de p-fluoroanilina en 250 ml de DMF, se agregaron sucesivamente 25.56 ml de bromoacetato de etilo y 46.6 g de K_2CO_3 a temperatura ambiente. Después de agitarse por 18 horas a temperatura ambiente, se apagó la mezcla de reacción con H_2O y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: AcOEt = 3:1) para dar 34.3 g del éster de metilo del ácido 4-fluoro-fenilamino)-acético en 83.2% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.16 (brs,

1H), 6.50 – 6.60 (m, 2H), 6.85 – 6.95 (s, 2H)

Rf= 0.45 (n-Hexano : AcOEt = 1:1)

B) éster de metilo del ácido [tert.-Butoxicarbonilmetil-(4-fluoro-fenil)-amino]-acético

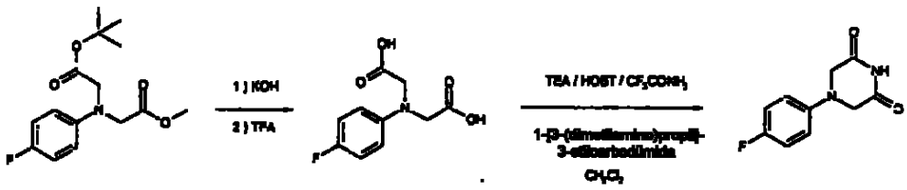


A una solución de 15g de éster de metilo del ácido 4-fluoro-fenilamino)-acético en 70 ml de DMF, se agregaron sucesivamente 15.7 ml de éster de tert-butilo de ácido bromo-acético y 15.84 g de K_2CO_3 a temperatura ambiente. Después de agitarse por 18 horas a 65°C, la mezcla de reacción se apagó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de silice (eluyente: n-Hexanos : AcOEt = 2:1) para dar 20 g del éster de metilo del ácido tert.-butoxicarbonilmetil-(4-fluoro-fenil)-amino]-acético deseado en 82% de rendimiento.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.45 (s, 9H), 3.785 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 6.50–6.60 (m, 2H), 6.87–6.97 (s, 2H)

Rf= 0.55 (n-Hexano: AcOEt = 1:1)

C) 4-(4-Fluoro-fenil)-piperazine-2,6-diona



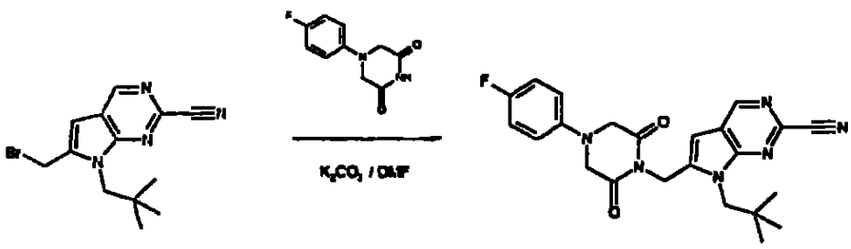
A una solución de 5 g (16.8 mmoles) de éster de metilo del ácido tert-butoxicarbonilmetil-(4-fluoro-fenil)-amino]-acético en 100 ml de MeOH, se agregaron 33.7 ml de KOH acuoso 1 mol a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas y se acidificó con 1 mol de HCl acuoso. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 varias veces y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para dar 4.08 g del mono ácido crudo deseado en 85% de rendimiento. El ácido crudo en 200 ml de CH_2Cl_2 se trata con 31 ml de TFA. Después de agitarse por 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para dar 4.92 g de ácido [carboximetil-(4-fluoro-fenil)-amino]acético en 100% de rendimiento como una sal del ácido trifluoroacético. A una solución de 4.92 g (14.4 mmoles) del ácido [carboximetil-(4-fluoro-fenil)-amino]acético en 300 ml de CH_2Cl_2, se agregaron sucesivamente 9.63 ml (69.2 mmoles) de trietilamina, 4.67 g (34.6 mmoles) de 1H-hidroxibenztriazol y 2.45 g (21.7 mmoles) de trifluoroacetamida y después, se agregaron 6.64 g (34.6 mmoles) de clorohidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida a 0°C. La mezcla de reacción se dejo tibiar y temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción

se apagó con H_2O fría y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-Hexano : AcOEt = 1:1) para dar 1.15 g de la 4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-2,6-diona en 38% de rendimiento.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.03 (s, 4H), 6.85–6.95 (m, 2H), 7.00–7.10 (s, 2H), 8.21 (brs, 1H)

Rf= 0.30 (n-Hexano: AcOEt = 1:1)

D) 7-(2,2-Dimetil-propil)-6-[4-(4-fluoro-fenil)-2,6-dioxo.piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo



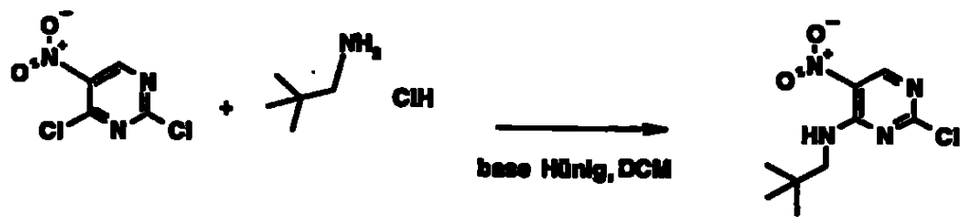
A una solución de 176 mg (0.8 mmoles) de 4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-2,6-diona en 5 ml de DMF, se le agregaron 176 mg (0.8 mmoles) de 6-bromometil-7-(2,2-dimetil-propil)-7.H.-pirrolo[2,3-d.]pirimidin-2-carbonitrilo y 0.126 g (0.9 mmoles) de K_2CO_3 a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con H2O y se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente : n-Hexano: acetona = 3:1) para dar 169 mg g de 7-(2,2-dimetil-propil)-6-[4-(4-fluoro-fenil)-2,6-dioxo-piperazin-1-ilmetil]-7H-pirrolo[2,3-d]-irimidin-2-carbonitrilo en 59.8% de rendimiento.

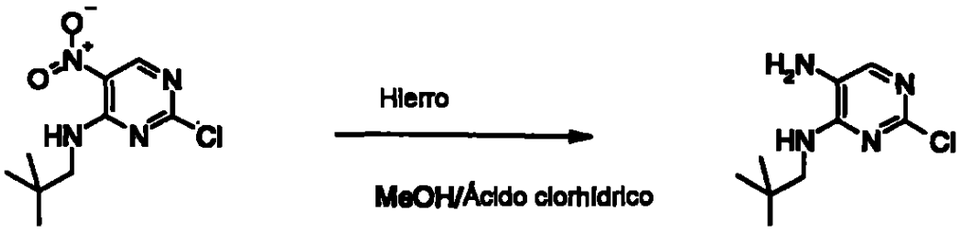
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.02 (s, 9H), 4.14 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.85–6.95 (m, 2H), 7.00–7.10 (s, 2H), 8.83 (brs, 1H)

Rf= 0.40 (n-Hexano: AcOEt = 1:1)

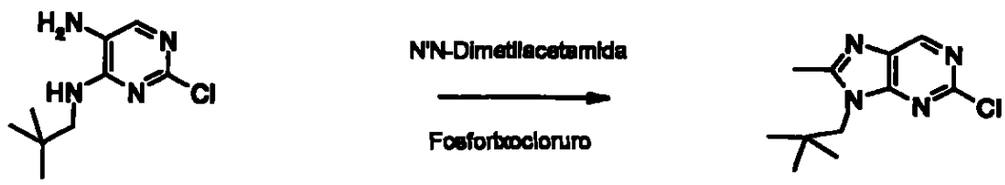
Ejemplo 10



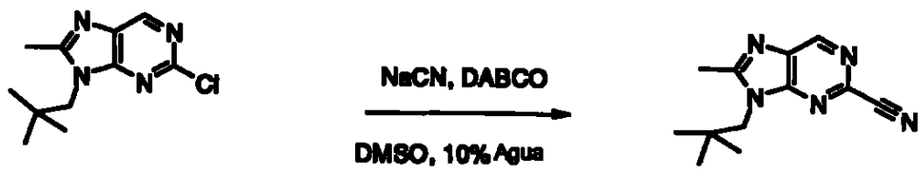
A una solución de 5 g de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina en 150 ml de diclorometano, se agregaron 3.1 g de neopentilamina y 10.5 ml de diisopropiletilamina, en sucesión a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta secarse proporcionando la (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina como cristales.



Se calentaron 1.95 g de (2-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-(2,2-dimetil-propil)-amina y 1.69 g de limaduras de hierro bajo reflujo en 10 ml de metanol/HCl concentrado = 1:1. Después de enfriar y diluir con agua, se precipitó la 2-cloro-N4-(2,2-dimetil-propil)-pirimidin-4,5-diamina como cristales amarillo pálido.

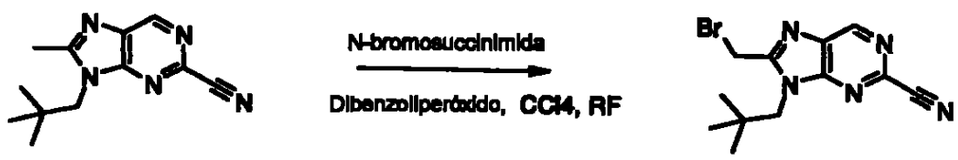


A una solución de 4.2 g de 2-cloro-N4-(2,2-dimetil-propil)-pirimidin-4,5-diamina en 40 ml de DMA, se le agregó 1.6 ml de $POCl_3$. La solución se agitó a 100°C durante 2 horas, se enfrió y se extrajo con acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$ saturada. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta secarse proporcionando la 2-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-metil-9H-purina como un aceite café.



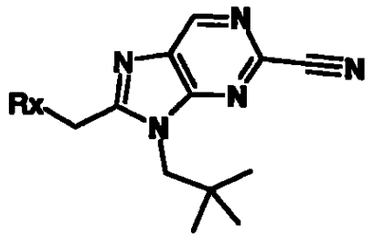
Se calentaron 6.1 g de 2-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-metil-9H-purina, 1.25 g de NaCN y 0.57 g de DABCO durante 6 horas hasta 80°C en 60 ml de $DMSO/H_2O$ = 90:10. La mezcla cruda se extrajo con acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$ saturada, y las fases

orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta secarse. Después de procesar por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos = 1:1, se aisló el 9-(2,2-dimetil-propil)-8-metil-9H-purin-2-carbonitrilo como un polvo café pálido.



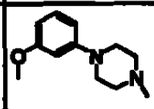
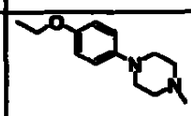
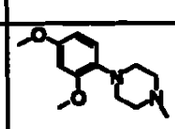
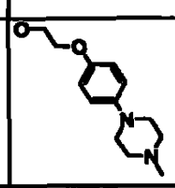
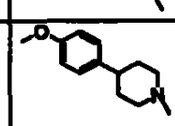
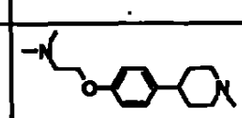
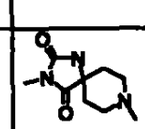
Una mezcla de 1.1 g de 9-(2,2-dimetil-propil)-8-metil-9H-purin-2-carbonitrilo, 1.7 g de N-bromosuccinimida y 116 g de dibenzoilperóxido, se calentaron durante 18 horas bajo reflujo en 5 ml de CCl_4. La mezcla se evaporó y el residuo se procesó por cromatografía en gel de sílice con el uso de hexanos/acetato de etilo, produciendo el 8-bromometil-9-(2,2-dimetil-propil)-9H-purin-2-carbonitrilo como una cera amarillo pálido.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 10-1 como se identifican abajo en el Cuadro 10-1.

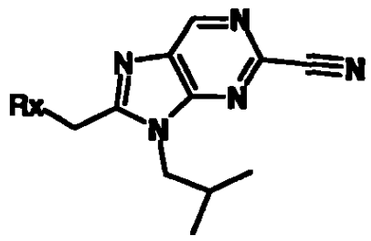


10-1

Cuadro 10-1

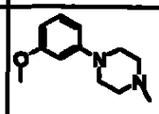
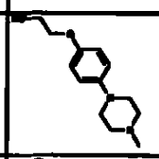
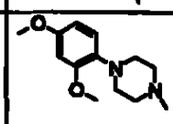
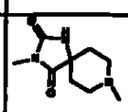
10-1	H	9-(2,2-Dimetil-propil)-8-metil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.05 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 9.00 (s, 1H). MH^+: 230.
10-2		8-Bencil-9-(2,2-dimetil-propil)-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.08 (s, 9H), 4.13 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.15-7.4 (m, 5H), 9.16 (s, 1H). MH^+: 306.
10-3		9-(2,2-Dimetil-propil)-8-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.05 (s, 9H), 2.71 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.4-6,55 (m, 3H), 7.16 (t, 1H), 9.08 (s, 1H). MH^+: 420.
10-4		9-(2,2-Dimetil-propil)-8-[4-(4-etoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.06 (s, 9H), 1.40 (t, 3H), 2.73 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.97 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.84 (m, 4H), 9.90 (s, 1H). MH^+: 434.
10-5		8-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9-(2,2-dimetil-propil)-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.05 (s, 9H), 2.76 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 9.07 (s, 1H). MH^+: 450.
10-6		9-(2,2-Dimetil-propil)-8-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.05 (s, 9H), 2.22 (bs, 1H), 2.72 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.93 (m, 2H), 4.03 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 6.86 (m, 4H), 9.08 (s, 1H). MH^+: 450.
10-7		9-(2,2-Dimetil-propil)-8-[4-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.06 (s, 9H), 1.82 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), (9.06 s,1H). MH^+: 419.
10-8		8-{4-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-fenil]-piperidin-1-ilmetil}-9-(2,2-dimetil-propil)-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.05 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.46 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 9.06 (s, 1H). MH^+: 476.
10-9		9-(2,2-Dimetil-propil)-8-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.06 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.08 (m, 2H),4.36 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H). MH^+: 411.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 10-2 como se identifican abajo en el Cuadro 10-2.



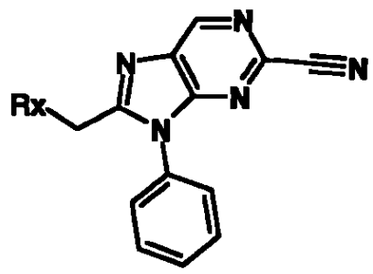
10-2

Cuadro 10-2

10-10	H	9-Isobutil-8-metil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.97 (d, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 9.00 (s, 1H). MH^+: 216.
10-11		9-Isobutil-8-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9H-purina-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.98 (d, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.74 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 6.4-6,6 (m, 3H), 7.16 (t, 1H), 9,07 (s, 1H). MH^+: 406.
10-12		8-{4-[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil}-9-isobutil-9H-purin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 0.99 (d, 6H), 2.54 (m, 1H), (2.76 m,4H), 3.09 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 4H), 4.34 (d, 2H), 6.90 (m, 4H), 9.10 (s, 1H). MH^+: 436
10-13		8-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9-isobutil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 0.98 (d, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 9.05 (s, 1H). MH^+: 436.
10-14		9-Isobutil-8-(3-metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-9H-purin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.00 (d, 6H), 1.66 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.95 (m, 5H), 4.01 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 9.10 (s, 1H). MH^+: 397

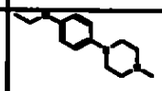
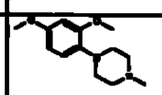
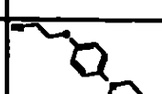
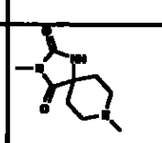
Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los

siguientes compuestos de fórmula 10-3 como se identifican abajo en el Cuadro 10-3.

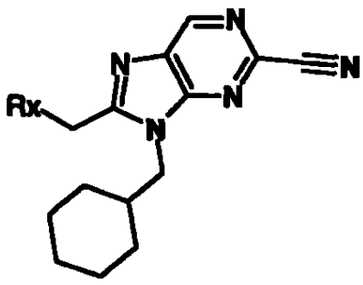


10-3

Cuadro 10-3

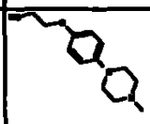
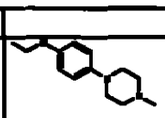
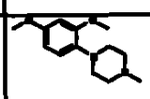
10-15	H	9-Metil-9-fenil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 2.66 (s, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.65 (m, 3H), 9.1 (s, 1H). MH^+: 236.
10-16		8-[4-(4-Etoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9-fenil-9H-purin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.36 (t, 3H), 2.79 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 3.96 (q, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.64 (m, 5H), 9.20 (s, 1H). MH^+: 440.
10-17		8-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9-fenil-9H-purin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 2.74 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.64 (m, 5H), 9.20 (s, 1H). MH^+: 456.
10-18		8-{4-[4-(2-Hidroxi-etoxi)fenil]-piperazin-1-ilmetil}-9-fenil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.60 (bs, 1H), 2.72 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 6.85 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 9.18 (s, 1H). MH^+: 456.
10-19		8-(3-Metil-2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-8-ilmetil)-9-fenil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.64 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 6.18 (bs, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 9.19 (s, 1H). MH^+: 417.

Al repetir los procedimientos antes descritos y usando los materiales y condiciones de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de fórmula 10-4 como se identifican abajo en el Cuadro 10-4.



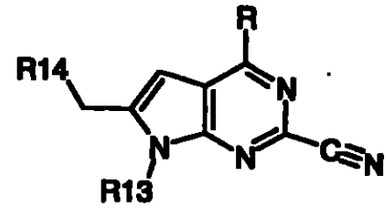
10-4

Cuadro 10-4

10-20	H	9-Ciclohexilmetil-8-metil-9H-purin-2-carbonitrilo	$CDCl_3$, 300 MHz: 1.0-1.3 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 9.00 (s, 1H). MH^+: 256
10-21		9-Ciclohexilmetil-8-[4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-piperazin-1-ilmetil]-9H-purin-2-carbonitrilo	DMSO-d6, 300 MHz: 1.0-1.3 (m, 5H), 1.45-1.75 (m, 5H), 2.16 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.83 (m, 4H), 9.15 (s, 1H). MH^+ 476
10-22		9-Ciclohexilmetil-8-[4-(4-etoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9H-purin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.1-1.4 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.55-1.9 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.86 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 3.87 (q, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 6.89 (m, 4H), 9.10 (s, 1H). MH^+: 460
10-23		9-Ciclohexilmetil-8-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-9H-purin-2-carbonitrilo	CD_3OD, 300 MHz: 1.1-1.4 (m, 6H), 1.55-1.85 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.24 (d, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 9.10 (s, 1H). MH^+: 476

REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto de fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo



I

en donde

R es H, -R2, -OR2 o NR1R2,

en donde RI es H, alquilo inferior o C_3 a C_{10} cicloalquilo, y

R2 es alquilo inferior o C_3 a C_{10} cicloalquilo, y

en donde RI y R2 son independientemente, opcionalmente substituidos por halo, hidroxi, alcoxi inferior, CN, NO_2, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido;

X es =N- o =C(Z)-,

en donde Z es H, -C(O)-NR3R4, -NH-C(O)-R3, -CH_2-NH-C(O)-R3, -C(O)-R3, -S(O)-R3, -$S(O)_2$-R3,-CH_2-C(O)-R3, -CH_2-NR3R4, -R4, -C=C-CH_2-R5, N-heterociclilo, N-heterociclilo-carbonilo, o -C(P)=C(Q)-R4

en donde

P y Q independientemente son H, alquilo inferior o arilo,

R3 es arilo, arilo-alquilo inferior, C_3 -C_{10} cicloalquilo, C_3 -C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior,

R4 es H, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, C_3 -C_{10} cicloalquilo, C_3 -C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclilo-alquilo inferior, o

en donde R3 y R4 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen para formar un grupo N-heterociclilo,

en donde N-heterociclilo denota un nitrógeno saturado, parcialmente insaturado o aromático, que contiene un radical heterocíclico colocado por medio de un átomo de nitrógeno del mismo, que tiene de 3 a 8 átomos de anillo que contienen opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, NR6, O, S, S(O) o $S(O)_2$ en donde R6 es H u opcionalmente substituido (alquilo inferior, carboxi, acilo (incluyendo alquilo inferior acilo, p. ej., formilo, acetilo o propionilo, o arilo acilo, p. ej., benzoilo), amido, arilo, S(O) o $S(O)_2$), y en donde el N-heterociclilo es opcionalmente fusionado en una estructura bicíclica, p. ej., con un anillo de benceno o piridina, y en donde el N-heterociclilo es opcionalmente unido en una estructura espiro con un cicloalquilo de 3 a 8 miembros o anillo heterocíclico en donde el anillo heterocíclico tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, NR6, O, S, S(O) o $S(O)_2$ en donde R6 es como se define arriba), y

en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, NR6, O, S, S(O) o $S(O)_2$ en donde R6 es como se definió arriba), y

en donde R3 y R4 son independientemente, opcionalmente substituidos por uno o más grupos, p. ej., 1-3 grupos, seleccionados

de halo, hidroxi, oxo, alcoxi inferior, CN o NO_2, u (opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, arilo, arilo-alquilo inferior, N-heterociclilo o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde la substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi inferior, CN, NO_2, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido)), y

en donde

R5 es arilo, arilo-alquilo inferior, ariloxi, aroilo o N-heterociclilo como se definió arriba, y

en donde R5 es opcionalmente substituido por R7 que representa de 1 a 5 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2 u oxo, u opcionalmente substituido (alcoxi inferior, alquilo inferior, arilo, ariloxi, aroilo, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, o N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba), y

en donde R7 es opcionalmente substituido por desde 1 a 3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, opcionalmente mono- o di- alquilo inferior amino substituido, alquilo inferior carbonilo, alcoxi inferior o alquilamido inferior;

R13 es alquilo inferior, C_3 a C_{10} cicloalquilo o C_3 a C_{10} cicloalquilo-alquilo inferior, todos los cuales son independientemente opcionalmente substituidos por halo, hidroxi, CN, NO_2 u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior-amino substituido; y

R14 , es H o (arilo, arilo-W-, arilo-alquilo inferior-W-, C_3 a C_{10}

cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo-W-, N-heterociclilo, o, N-heterociclilo-W- (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba), ftalimida, hidantoina, oxazolidinona, o, 2,6-dioxo-piperazina), en donde –W- es, -O-, -C(O)-, -NH(R6)-, -NH(R6)-C(O)-, -NH(R6)-C(O)-O-, (en donde R6 es como se definió arriba), -S(O)-, $-S(O)_2-$ o -S-,

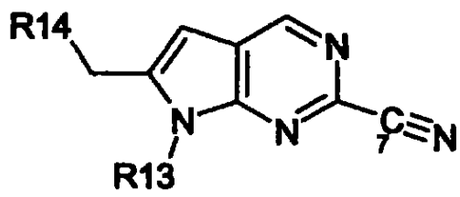
en donde R14 es opcionalmente substituido por R18 que representa de 1 a 10 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, oxo, amido, carbonilo, sulfonamido, alquildioximetileno, o (alcoxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi carbonilo inferior, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alquenilo inferior, ariloxi, aroilo, alquilsulfonilo inferior, arisulfonilo, N-heterociclilo, N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se define arriba), hetercicliio o R14 que comprende arilo tiene el arilo fusionado con un anillo que contiene heteroátomo, y

en donde R18 es opcionalmente substituido por R19 que representa de 1 a 4 substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, u oxo, u opcionalmente substituido (alcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, C_3-C_{10} cicloalquilo, alcoxicarbonilo inferior, haloalquilo inferior, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, arilo, ariloxi, aroilo (p.ej., benzoilo), acilo (p.ej., alquilcarbonilo inferior), alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo o N-heterociclilo, o N-heterociclilo-alquilo inferior (en donde N-heterociclilo es como se definió arriba)),

en donde R19 es opcionalmente substituido por desde 1 a 4

substituyentes seleccionados de halo, hidroxi, CN, NO_2, oxo, opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, alquilo inferior o alcoxi inferior.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula II o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo



II

en donde R13 y R14 son como se definió en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de cualesquiera de los Ejemplos 2 hasta 10.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para usarse como un farmacéutico.

5. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

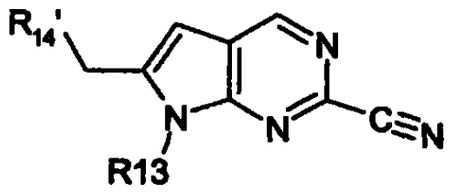
6. Un método para el tratamiento de un paciente que sufre de, o es susceptible a una enfermedad o condición médica, en la cual está implicada la catepsina K, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 al paciente.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

para la preparación de un medicamento para un tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica, en la cual está implicada la catepsina K.

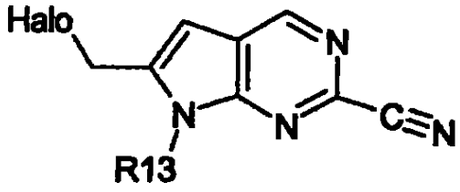
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal o éster del mismo, el cual comprende:

i) para la preparación de compuestos de fórmula V' o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos



V'

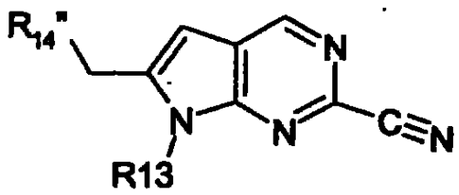
en donde R13 es como se define arriba y R14' es como se define arriba para R14, excepto de que R14' no es un arilo carbocíclico opcionalmente sustituido, acoplamiento de un precursor halo de fórmula XI



XI

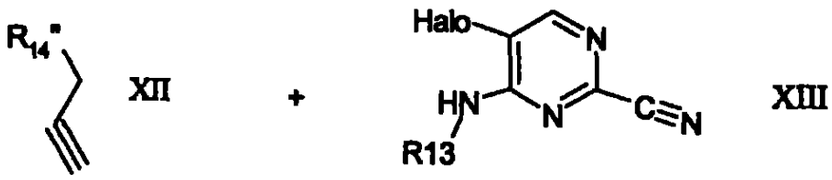
R13 es como se define arriba y halo es preferiblemente bromo, con un precursor R14', o

ii) para la preparación de compuestos de fórmula V'' o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos



V''

en donde R13 es como se define arriba y R14'' es opcionalmente sustituido (arilo carbocíclico o azol), se puede preparar al ciclizar un aril-1-prop-2-ino o azol-1-prop-2-ino de fórmula XII con un precursor de 5-halo-pirimidina-2-carbonitrilo de fórmula XIII



en donde Halo es preferiblemente Br, y R13 y R14'' son como se definen arriba, y posteriormente, si se desea, convertir el producto obtenido en un compuesto adicional de la fórmula I, o en una sal o éster del mismo.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* 4 -32121A

Box No. I TITLE OF INVENTION

PYRROLO PYRIMIDINES

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: CH

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:
☒ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: AT

State *(that is, country)* of residence: AT

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

293
214

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

BETSCHART, Claudia
In den Ziegelhöfen 93
4054 Basel
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: CH

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

HAYAKAWA, Kenji
2.15.7 Nakayama-Satsukidai
Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871
JP

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

IRIE, Osamu
4072-3-102, Ohzone
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3253
JP

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

SAKAKI, Junichi
4-5-9, Ninomiya
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051
JP

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

294
295

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

IWASAKI, Genji
2-18-11, Higashi
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046
JP

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

LATTMANN, René
Rottmannbodenstrasse 133
4102 Binningen
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: CH

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MISSBACH, Martin
Hofstrasse 15
5073 Gipf-Oberfrick
CH

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: CH

State *(that is, country)* of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

TENO, Naoki
1-25-12, Kamikashiwada
Ushiku, Ibaraki Pref.
JP

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: JP

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

295
240

Box No. V DESIGNATION F STATES *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

☐ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

☒ **EA** **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT

☒ **EP** **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

☐ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)* .....

National Patent *(if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)*:

☒ AE United Arab Emirates	☐ GM Gambia	☒ NZ New Zealand
☒ AG Antigua and Barbuda	☒ HR Croatia	☒ OM Oman
☒ AL Albania	☒ HU Hungary	☒ PH Philippines
☒ AM Armenia	☒ ID Indonesia	☒ PL Poland
☒ AT Austria	☒ IL Israel	☒ PT Portugal
☒ AU Australia	☒ IN India	☒ RO Romania
☒ AZ Azerbaijan	☒ IS Iceland	☒ RU Russian Federation
☒ BA Bosnia and Herzegovina	☒ JP Japan	
☒ BB Barbados	☒ KE Kenya	☐ SD Sudan
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kyrgyzstan	☒ SE Sweden
☒ BR Brazil	☒ KP Democratic People's Republic of Korea	☒ SG Singapore
☒ BY Belarus		☒ SI Slovenia
☒ BZ Belize	☒ KR Republic of Korea	☒ SK Slovakia
☒ CA Canada	☒ KZ Kazakhstan	☐ SL Sierra Leone
☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein	☒ LC Saint Lucia	☒ TJ Tajikistan
☒ CN China	☒ LK Sri Lanka	☒ TM Turkmenistan
☒ CO Colombia	☐ LR Liberia	☒ TN Tunisia
☒ CR Costa Rica	☐ LS Lesotho	☒ TR Turkey
☒ CU Cuba	☒ LT Lithuania	☒ TT Trinidad and Tobago
☒ CZ Czech Republic	☒ LU Luxembourg	
☒ DE Germany	☒ LV Latvia	☐ TZ United Republic of Tanzania
☒ DK Denmark	☒ MA Morocco	☒ UA Ukraine
☒ DM Dominica	☒ MD Republic of Moldova	☐ UG Uganda
☒ DZ Algeria		☒ US United States of America
☒ EC Ecuador	☐ MG Madagascar	
☒ EE Estonia	☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia	☒ UZ Uzbekistan
☒ ES Spain		☒ VN Viet Nam
☒ FI Finland	☒ MN Mongolia	☒ YU Yugoslavia
☒ GB United Kingdom	☐ MW Malawi	☒ ZA South Africa
☒ GD Grenada	☒ MX Mexico	☐ ZM Zambia
☒ GE Georgia	☐ MZ Mozambique	☒ ZW Zimbabwe
☒ GH Ghana	☒ NO Norway	

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

☒ VC Saint Vincent and the Grenadines	☐	☐
☐	☐	☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. *(Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)*

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

(i) if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

(ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30 August 2001 (30.08.01)	0121033.5	GB		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

** Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):* ....

.....

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used)*:

ISA / .....

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority)*:

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*: Number of declarations

☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets)	:	7
description (excluding sequence listing part)	:	199
claims	:	4
abstract	:	1
drawings	:	0
Sub-total number of sheets	:	211
sequence listing part of description *(actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)*	:	0
Total number of sheets	:	211

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))

(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained *(additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column)*: .....

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*:

		Number of items
1. ☒ fee calculation sheet	:	1
2. ☐ original separate power of attorney – will follow	:	1
3. ☐ original general power of attorney	:	
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 + 37586	:	2
5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1)	:	1
7. ☐ translation of international application into *(language)*:	:	
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:	
10. ☐ other *(specify)*:	:	

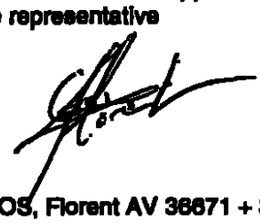
Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative



12.08.2002

GROS, Florent AV 36871 + 37586

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

2. Drawings:
☐ received:
☐ not received:

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(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
13 de Marzo del 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/020721 A1

(51) Clasificación de Patente Inter.[7]: C07D 487/04, 473/00, A61P 29/00, 35/00

(21) Número de Solicitud Inter.: PCT/EP02/09663

(22) Fecha de Presentación Inter..: 29 de Agosto del 2002 (29.08.2002)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
0121033.5 30 de Agosto del 2001 (30.08.2001) US

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

(71) Solicitante*(sólo para AT)*: NOVARTIS-PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes *(sólo para US)*: BETSCHART, Claudia [CH/CH]; In den Ziegelhöfen 93, CH-4054 Basel (CH). HAYAKAWA, Kenji [JP/JP]; 2.15.7 Nakayama-Satsukidai, Takarazzuka, Hyogo pref., 665-0871 (JP). IRIE, Osamu [JP/JP]; 4072-3-102, Ohzone, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3253 (JP). SAKAKI, Junichi [JP/JP]; 4-5-9, Ninomiya, Tsukubo-shi, Ibaraki Pref. 30-0051 (JP). IWASAKI, Genji [JP/JP]; 2-18-11, Higashi, Tsukiba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046 (JP). LATTMANN, René [CH/CH]; Rottmannbodenstrasse 133, CH-4102 Binningen (CH). MISSBACH, Martin [CH/CH]; Hofstrasse 15, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). TENO, Naoki [JP/JP]; 1-25-12, Kamikashiwada, Ushiku, Ibaraki Pref. (JP).

(74) Agente: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH). .

(81) Estados Designados *(nacional)*:AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados *(regional)*: patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Publicada:
- Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, hacer referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

---

(54) Título: PIRROLO PIRIMIDINAS COMO AGENTES PARA LA INHIBICION DE PROTEASAS DE CISTEINA

(57) Resumen:

La invención proporciona compuestos de la fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los significados definidos, que son inhibidores de la catepsina K y encuentran uso farmacéuticamente para el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas en las cuales está involucrada la catepsina K, por ejemplo varios trastornos que incluyen inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis y tumores.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020721 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04, 473/00, A61P 29/00, 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/09663

(22) International Filing Date: 29 August 2002 (29.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0121033.5 30 August 2001 (30.08.2001) GB

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

(71) Applicant *(for AT only)*: NOVARTIS-PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BETSCHART, Claudia [CH/CH]; In den Ziegelhöfen 93, CH-4054 Basel (CH). HAYAKAWA, Kenji [JP/JP]; 2.15.7 Nakayama-Satsukidai, Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871 (JP). IRIE, Osamu [JP/JP]; 4072-3-102, Ohzora, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3253 (JP). SAKAKI, Junichi [JP/JP]; 4-5-9, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051 (JP). IWASAKI, Genji [JP/JP]; 2-18-11, Higashi, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046 (JP). LATTMANN, René [CH/CH]; Rottmannbodenstrasse 133, CH-4102 Binningen (CH). MISSBACH, Martin [CH/CH]; Hofstrasse 15, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). TENO, Naoki [JP/JP]; 1-25-12, Kamikashiwada, Ushiku, Ibaraki Pref. (JP).

(74) Agents: GROS, Florent et al.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

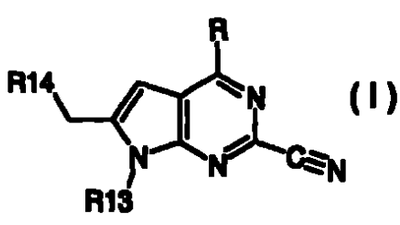
(84) Designated States *(regional)*: Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/020721 A1

(54) Title: PYRROLO PYRIMIDINES AS AGENTS FOR THE INHIBITION OF CYSTEIN PROTEASES



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof wherein the symbols have meaning as defined, which are inhibitors of cathepsin K and find use pharmaceutically for treatment of diseases and medical conditions in which cathepsin K is implicated, e.g. various disorders including inflammation, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis and tumors.

301
302

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/09663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 C07D473/00 A61P29/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

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, PAJ, WPI Data, 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.
P,A	WO 01 70743 A (RAI ROOPA ;AXYS PHARM INC (US); KOLESNIKOV ALEKSANDR (US)) 27 September 2001 (2001-09-27) page 37, first line to page 38, first paragraph claims; examples	1-8
A	US 5 683 999 A (JADHAV PRABHAKAR KONDAJI ET AL) 4 November 1997 (1997-11-04) column 1, line 13 -column 1, line 31; claims 1-18; examples 23-26	1-8
A	WO 00 00201 A (MARTINELLI MICHAEL JOHN ;WILSON THOMAS MICHAEL (US); LILLY CO ELI) 6 January 2000 (2000-01-06) page 1, line 4 -page 2, line 18; claims; examples	1-8

[ ] Further documents are listed in the continuation of box C.
[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 November 2002	27/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schmid, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

302
303

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/09663

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 6 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/09663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0170743 A	27-09-2001	AU 4758901 A	03-10-2001
		WO 0170743 A1	27-09-2001
US 5683999 A	04-11-1997	AU 5310096 A	08-10-1996
		CA 2215536 A1	26-09-1996
		EP 0815108 A1	07-01-1998
		WO 9629329 A1	26-09-1996
		ZA 9602133 A	15-09-1997
WO 0000201 A	06-01-2000	AU 4710699 A	17-01-2000
		CA 2335448 A1	06-01-2000
		EP 1091738 A1	18-04-2001
		JP 2002519325 T	02-07-2002
		WO 0000201 A1	06-01-2000
		US 6384041 B1	07-05-2002

304
325

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
4-32121A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 02/ 09663	29/08/2002	30/08/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D487/04		
Applicant		
NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I [X] Basis of the report
- II [ ] Priority
- III [X] Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV [ ] Lack of unity of invention
- V [X] Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI [ ] Certain documents cited
- VII [ ] Certain defects in the international application
- VIII [ ] Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
16/01/2003	05/02/2003
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/EP 02/09663

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/_____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

Applicant's or agent's file reference: 4 -32121A

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP 02/09663	29 August 2002 (29.08.02)	30 August 2001 (30.08.01)

Title of invention

PYRROLO PYRIMIDINES

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.: +4161 324 11 11
Facsimile No.: +4161 322 75 32
Teleprinter No.:
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
AT	AT

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BETSCHART, Claudia
In den Ziegelhöfen 93
4054 Basel
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

[X] Further applicants are indicated on a continuation sheet.

307
308

Sheet No. .2.

International application No.
PCT/EP 02/09663

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HAYAKAWA, Kenji
2.15.7 Nakayama-Satsukidai
Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871
JP

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
JP	JP

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

IRIE, Osamu
4072-3-102, Ohzone
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 300-3253
JP

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
JP	JP

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SAKAKI, Junichi
4-5-9, Ninomiya
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051
JP

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
JP	JP

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

IWASAKI, Genji
2-18-11, Higashi
Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0046
JP

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
JP	JP

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

308
309

Sheet No. .3.

International application No.
PCT/EP 02/09663

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LATTMANN, René
Rottmannbodenstrasse 133
4102 Binningen
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MISSBACH, Martin
Hofstrasse 15
5073 Gipf-Oberfrick
CH

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
CH	CH

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

TENO, Naoki
1-25-12, Kamikashiwada
Ushiku, Ibaraki Pref.
JP

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
JP	JP

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

309
310

Sheet No. 4

International application No.
PCT/EP 02/09663

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+4161 324 11 11

Facsimile No.
+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

310
311

Sheet No. .5.

International application No.
PCT/EP 02/09663

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☒ other *(specify)*: copy of general authorization 46171

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

14.01.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Corporate Intellectual Property
28. Jan. 2003
APPL. | M/D | F:L | PS | Copy:
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

311
312

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
20 January 2003 (20.01.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
4-32121A	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/EP02/09663	29 August 2002 (29.08.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	AT	AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
NOVARTIS-PHARMA GMBH Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna Austria	AT	AT
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Luc MARTIN (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Telephone No. (41-22) 338 9887

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 40 35
Fax: +41 61 322 75 32

ATC 313

NOVARTIS

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

Your Ref:	Our Ref:
January 29, 2004	KM

Case: 4-32121A
International Application No. PCT/EP 02/09663

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventors and applicants (for the United States of America only):

HAYAKAWA, Kenji
new address: 2-15-7 Nakayama-Satsukidai, Takarazuka-shi, Hyogo Pref. 665-0871, Japan

LATTMANN, René
new address: Im Ziegelgarten 6, 4104 Oberwil, Switzerland

TENO, Naoki
new address: 1-25-12, Kamikashiwada, Ushiku-shi, Ibaraki Pref. 300-1232, Japan

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

GRUBB, Philip GA 36671

378
314

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
Descripcion de la invencion	( )	( )
Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )		( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseno Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicacion : 04021427 00000000 Folios: 312

Fecha (AMD): 2004-03-09 16 12:53

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

315

04-21427

|Seleccionar un(os) Registros
|---
|SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO
| Fecha 13/05/2004
|---
| MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS
|Numero : 17398
|Fecha : 16/04/1997
|Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)
|
|Pais : CH SUIZA
|Ciudad : 3 BASILEA
|Represent: S Sustituir : S Desistir : S
|No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0
|---
|scncia Codigo Ctr Nombre
| 1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA
| 2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO
|
| Encontrados (1/1) registro(s)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

315
316

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor: **Oficio N°** 05194
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
NOVARTIS A.G

ASUNTO:		
	Radicación N°	04-21427
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/09663
	Fecha inicio fase nacional	30/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el 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:

[] 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. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 21 MAYO 2004.

202060

