



(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

C07D 48/704 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/16 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/EP2016/073403

(22) Fecha de presentación internacional:

30 Septiembre 2016 (30.09.2016)

(25) Idioma de la presentación:

Inglés

(26) Idioma de la publicación:

Inglés

(30) Datos de prioridad:

15/59259 30 Septiembre 2015 (30.09.2015) FR

(71) Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR];

35 rue de Verdun, 92284 Suresnes (FR). VERNALIS (R&D) LIMITED [GB/GB]; 100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Berkshire, Winnersh, Berkshire RG41 5RD (GB).

(72) Inventores: FIUMANA, Andrea; 16 Langham way, Ely,

Cambs, Ely Cambridgeshire CB6 1DZ (GB). FOLOPPE, Nicolas; 14 Janes Court, Cambridge, Cambs, Cambridge, Cambridgeshire CB1 3JJ (GB). RAY, Stuart; 5 Daniels Park Milton, Cambridgeshire CB24 6UD (GB). WALMSLEY, David; 65 Collier Close, Ely, Cambs, Ely Cambridgeshire CB6 3WQ (GB). KOTSCHY, András; Álmós Vezér u.4, 2045 Törökbálint (HU). BURBRIDGE, Michaël, Frank; 13, rue Emile Zola, 78480 Verneuil-sur-Seine (FR). CRUZALEGUI, Francisco, Humberto; 40 Riddings Lane, Northwich, Cheshire, Northwich Cheshire CW8 1NA (GB).

(74) Representante común: LES LABORATOIRES SERVIER,

35 rue de Verdun, 92284 Suresnes (FR)

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,

para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

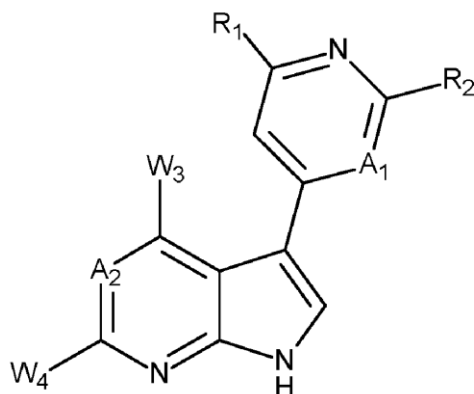
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,

para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

--- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDINA, UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN



(I)

(57) Resumen: (Formula I) Compuestos de fórmula (I) útiles para el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos y trastornos metabólicos.

**NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLO[2,3-d]PYRIMIDINA,
UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN
Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrolo[2,3-d]pirimidina, a un proceso para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los compuestos de la presente invención son nuevos y tienen características farmacológicas muy valiosas en el campo de la oncología.

10 La presente invención se refiere al uso de inhibidores duales de DYRK1 / CLK1 en el tratamiento de cáncer, trastornos neurodegenerativos y trastornos metabólicos.

En el cáncer, las quinasas reguladas por fosforilación en tirosina de especificidad dual DYRK1A y DYRK1B han demostrado controlar varias rutas que aumentan la proliferación, migración y metástasis de las células cancerosas, inducen resistencia a la muerte celular y reprimen respuestas a terapias anti-cáncer convencionales y dirigidas

15 [Abbassi *et al*, Pharmacol Ther. 2015;151:87-98; Ionescu *et al*, Mini Rev Med Chem. 2012;12(13):1315-29; Friedman *et al*, J Cell Biochem. 2007;102(2):274-9; Yoshida *et al*, Biochem Pharmacol. 2008;76(11):1389-94]. Los sustratos reportados de DYRK1A que están implicados en esta regulación de la progresión y resistencia del cáncer a terapia incluyen los factores de transcripción GLI1, STAT3 y FOXO1 [Mao *et al*, J Biol Chem.

20 2002;277(38):35156-61; Matsuo *et al*, J Immunol Methods 2001;247:141-51; Woods *et al*, Biochem J. 2001;355(Pt 3):597-607]. Se cree que DYRK1A también estabiliza los receptores tirosina quinasa asociados al cáncer tal como EGFR y FGFR mediante la interacción con la proteína Sprouty2 [Ferron *et al*, Cell Stem Cell. 2010;7(3):367-79; Aranda *et al*, Mol Cell Biol. 2008;28(19):5899-911]. Se ha mostrado que DYRK1A, y

25 también DYRK1B, se requieren para la inducción de la quiescencia celular en respuesta al tratamiento de células cancerosas por agentes quimioterapéuticos y terapias dirigidas. Esto es importante ya que se sabe que las células cancerosas quiescentes son relativamente insensibles a la mayor parte de los fármacos anti-cáncer y radiación [Ewton *et al*, Mol Cancer Ther. 2011;10(11):2104-14; Jin *et al*, J Biol Chem. 2009;284(34):22916-25]. Por

30 ejemplo, DYRK1A activa el complejo proteico con múltiples subunidades DREAM, que

mantiene a las células en quiescencia y protege frente a apoptosis [Litovchick *et al*, Genes Dev. 2011;25(8):801-13]. Se ha demostrado que DYRK1B previene la salida del ciclo celular en respuesta a quimioterapia mediante fosforilación de la Ciclina D1 [Zou *et al*, J Biol Chem. 2004;279(26):27790-8]. También se ha mostrado que DYRK1B protege frente a quimioterapia mediante una reducción en el contenido de las especies de oxígeno reactivas [Hu *et al*, Genes Cancer. 2010;1(8):803-811].

Así, está claro que el uso de inhibidores de DYRK1A / DYRK1B constituiría un nuevo tratamiento anti-cáncer en una amplia variedad de cánceres cuando se usan bien solos o en combinación con terapia convencional, radiación o terapias dirigidas como una estrategia para combatir la resistencia.

El papel de DYRK1A en los trastornos neurológicos está bien establecido. DYRK1A está asociado con trastornos neurodegenerativos tales como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, así como con el síndrome de Down, retraso mental y defectos motores y [Abbassi *et al*, Pharmacol Ther. 2015;151:87-98; Beker *et al*, CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(1):26-33; Dierssen, Nat Rev Neurosci. 2012 dic;13(12):844-58]. DYRK1A se ha identificado como una quinasa principal que fosforila la proteína asociada con microtúbulos TAU, dando lugar a la formación de ovillos neurofibrilares neurotóxicos y neurodegeneración como se observa en la enfermedad de Alzheimer [Azorsa *et al*, BMC Genomics. 2010;11:25]. DYRK1A también altera el corte y empalme del pre-ARNm de TAU dando lugar a un desequilibrio entre las isoformas de TAU que es suficiente para causar neurodegeneración y demencia [Liu *et al*, Mol Neurodegener. 2008;3:8]. Por lo tanto, no es sorprendente que se crea que DYRK1A esté implicada causalmente en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas semejantes a la de Alzheimer en pacientes con Síndrome de Down, en los que tres copias del gen *DYRK1A* están presentes en el cromosoma 21. En estos individuos, la actividad incrementada de DYRK1A también causa diferenciación neuronal prematura y una disminución en neuronas maduras [Hämmerle *et al*, Development. 2011;138(12):2543-54].

Así, está claro que el uso de inhibidores de DYRK1A ofrecería una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en particular la enfermedad de Alzheimer, así como para otras afecciones neurológicas tales como el síndrome de Down.

La familia de quinasas semejante a CDC2 (CLK) contiene cuatro isoformas (CLK1-4) que son importantes en la regulación de la función del complejo espliceosoma [Fedorov *et al*, Chem Biol. 2011;18(1):67-76]. Este complejo, comprendido por ARN nucleares pequeños (ARNsn) y un gran número de proteínas asociadas, regula el corte y empalme de pre-ARNm para proporcionar los ARNm maduros que codifican las proteínas. Se sabe que CLK1 regula la actividad del espliceosoma mediante la fosforilación de las proteínas ricas en serina-arginina constituyentes (SR) [Bullock *et al*, Structure. 2009;17(3):352-62]. Mediante el control de la actividad del espliceosoma de esta manera, muchos genes son capaces de expresar más de un ARNm dando lugar a diversidad en las proteínas traducidas. Las isoformas de proteínas alternativas transcritas del mismo gen tendrán frecuentemente diferentes actividades y funciones fisiológicas. La desregulación del corte y empalme alternativo se ha ligado a cáncer, donde se sabe que varias proteínas relacionadas con cáncer se cortan y empalman de forma alternativa [Druillennec *et al*, J Nucleic Acids. 2012;2012:639062]. Un ejemplo de una proteína con corte y empalme alternativo en

cáncer es la Ciclina D1, importante para la progresión de las células cancerosas a través del ciclo celular [Wang *et al*, Cancer Res. 2008;68(14):5628-38]. Así, está claro que el uso de inhibidores de CLK1 constituiría un nuevo tratamiento anti-cáncer en una amplia variedad de cánceres cuando se usan bien solos o en combinación con terapia convencional, radiación o terapias dirigidas.

También se ha descrito que el corte y empalme alternativo regulado por CLK1 juega un papel en las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la de Alzheimer y Parkinson, mediante la fosforilación de las proteínas SR del espliceosoma [Jain *et al*, Curr Drug Targets. 2014;15(5):539-50]. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se sabe que CLK1 regula el corte y empalme alternativo de la proteína asociada con microtúbulos TAU dando lugar a un desequilibrio entre las isoformas de TAU que es suficiente para causar neurodegeneración y demencia [Liu *et al*, Mol Neurodegener. 2008;3:8].

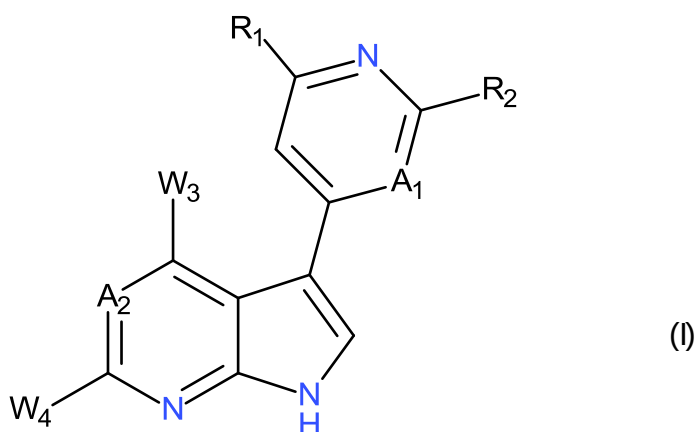
Así, está claro que el uso de inhibidores de CLK1 ofrecería una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en particular la enfermedad de Alzheimer, así como para otras afecciones neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson.

En el tratamiento tanto de cáncer como de enfermedades neurológicas, existe así sin duda una necesidad urgente de compuestos que inhiban potentemente las quinasas DYRK1 y

CLK1 sin afectar al mismo tiempo otras quinasas muy relacionadas. Las quinasas DYRK1 y CLK1 son miembros del grupo CMGC, que incluye las quinasas CDK y GSK, cuya inhibición crónica se cree que es una causa de toxicidad para el paciente. Por ejemplo, las toxicidades comunes observadas en la clínica con la inhibición de CDK son similares a las observadas con terapia citotóxica convencional, e incluyen toxicidad hematológica (leucopenia y trombocitopenia), toxicidad gastrointestinal (náusea y diarrea), y fatiga [Kumar *et al*, Blood. 2015;125(3):443-8]. La presente invención describe una nueva clase de inhibidores de DYRK1 / CLK1 que son altamente selectivos para DYRK1 y CLK1 sobre estas otras quinasas y que serían así adecuados para uso en el tratamiento de estas patologías.

La diabetes tipo 1 y tipo 2 implican ambas deficiencia de células beta pancreáticas productoras de insulina funcionales. La restauración de la masa de células beta funcional es así un objetivo terapéutico importante para estas enfermedades que afectan a 380 millones de personas en el mundo. Estudios recientes han mostrado que la inhibición de DYRK1A promueve la proliferación de células beta humanas in vitro e in vivo y, después de tratamiento prolongado, puede incrementar la secreción de insulina dependiente de glucosa [Dirice *et al*, Diabetes. 2016;65(6):1660-71; Wang *et al*, Nat Med. 2015;21(4):383-8]. Estas observaciones sugieren claramente que el uso de inhibidores de DYRK1A potentes y selectivos ofrecería una estrategia terapéutica nueva para el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos incluyendo diabetes y obesidad.

La presente invención se refiere más especialmente a compuestos de fórmula (I):



en la que:

- ♦ R_1 y R_2 , cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, $-NR_5R_5'$ o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ♦ W_3 representa un alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado, $-O$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_1 ,
5 $-O$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_1-Cy_2 , $-NR_aR_b$, $-NR_a$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_1 ,
 $-NR_a$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_1-Cy_2 ,
 $-NR_a$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_1-O -alquilenos(C_1-C_6)- Cy_2 , $-Cy_1$,
 $-Cy_1$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_2 , $-Cy_1-O$ -alquilenos(C_0-C_6)- Cy_2 , $-alquilenos(C_1-C_6)-Cy_1$,
 $-alquilenos(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alquilenos(C_2-C_6)-Cy_1$, $-alquilenos(C_1-C_6)-O-Cy_1$,
10 entendiéndose que los restos alquilenos definidos anteriormente en la presente memoria pueden ser lineales o ramificados,
- ♦ W_4 representa un grupo ciano, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilenos(C_2-C_6) lineal o ramificado, un grupo alquilenos(C_2-C_6) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo cicloalquilo,
15
- ♦ R_5 y R_5' , cada uno independientemente de los otros, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ♦ R_a y R_b , cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- ♦ A_1 y A_2 , cada uno independientemente del otro, representan CH o un átomo de nitrógeno,
20
- ♦ Cy_1 , Cy_2 y Cy_3 , independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

en la que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico
30 que contiene de 3 a 11 miembros en el anillo, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,

- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo condensado o espiro no aromático mono o bicíclico compuesto por de 3 a 10 miembros en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- "-alquilen(C₀-C₆)-" se refiere bien a un enlace covalente (-alquilenC₀-) o a un grupo alquilen que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono,

siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y el alquilo, alqueno, alquino, alquilen, alqueno, alquino, alquino estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo alqueno(C₂-C₆) lineal o ramificado, grupo alquino(C₂-C₆) lineal o ramificado, alcox(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con -NR_cR_d o con de 1 a 3 átomos de halógeno, alquil(C₁-C₆)-S- lineal o ramificado, hidrox, oxo (o *N*-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o halógeno, entendiéndose que R_c y R_d independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

a sus enantiómeros y diastereoisómeros, y a sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido canfórico etc.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, *terc*-butilamina etc.

Ventajosamente, R₁ representa un hidrógeno y R₂ un grupo -NH₂.

En una realización de la invención, A₁ representa un grupo CH.

En otra realización de la invención, A₁ representa un átomo de nitrógeno.

En una realización preferida de la invención, A₂ representa un átomo de nitrógeno.

- 5 Alternativamente, A₂ representa un grupo CH. Cuando A₂ representa un grupo CH, A₁ representa preferiblemente un grupo CH.

En otra realización de la invención, W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquilenos(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alquilenos(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquilenos(C₁-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquilenos(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquilenos(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquilenos(C₀-C₆)-Cy₂,
10 -alquilenos(C₁-C₆)-Cy₁, -alquilenos(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilenos(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilenos(C₁-C₆)-O-Cy₁, entendiéndose que los restos alquilenos definidos anteriormente en la presente memoria pueden ser lineales o ramificados.

Alternativamente, W₃ representa un grupo Cy₁ seleccionado de: 1,3-benzodioxolilo, 1*H*-indolilo, fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1-benzotiofenilo, 15 1-benzofuranilo, 3,4-dihidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición mencionada previamente.

En una otra realización, W₃ representa: (i) un grupo -NR_a-Cy₁, en el que Cy₁ representa un grupo seleccionado de: fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en el
20 que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición mencionada previamente; o (ii) un grupo -NR_a-alquilenos(C₁-C₆)-Cy₁, en el que Cy₁ representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-oxazolilo, ciclohexilo, ciclopropilo y 1*H*-indolilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición mencionada previamente.

25 En una realización específica, W₃ representa un -fenileno-alquilenos(C₀-C₆)-Cy₂.

Más preferiblemente, W_3 representa -O-alkileno(C_1-C_6)- Cy_1 o - NR_a -alkileno(C_1-C_6)- Cy_1 , en el que Cy_1 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de metoxi, metilo o halógeno.

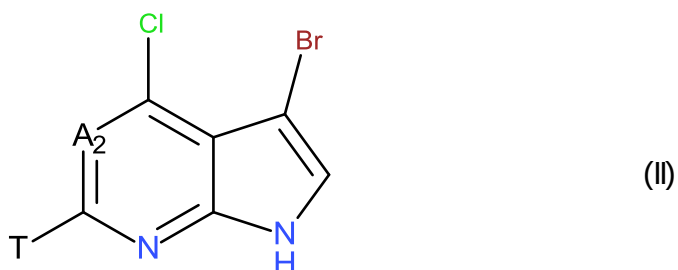
- 5 Los grupos W_4 preferidos son como sigue: metilo; propan-2-ilo; prop-1-en-2-ilo; etenilo; ciano; etinilo; ciclopropilo; ciclopropiletinilo. El grupo metilo es incluso más preferido.

Los compuestos preferidos según la invención se incluyen en el grupo siguiente:

- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-metoxibencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 10 - 4-[2-metil-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 15 - 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-(2-metilbencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 20 - 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

- 25 sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):

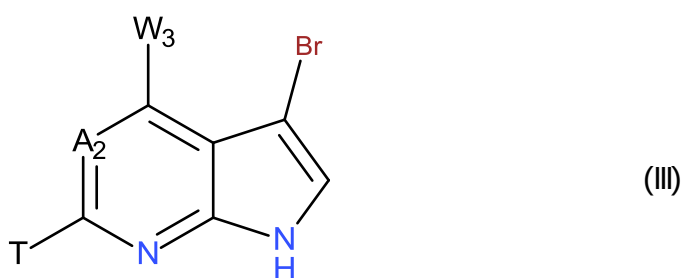


- 5 en la que T representa un átomo de halógeno, un grupo metano-sulfanilo, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₂ es como se define en la fórmula (I),

compuesto que se somete a una sustitución nucleofílica en presencia de un derivado de alcohol o amina apropiado, o se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

10

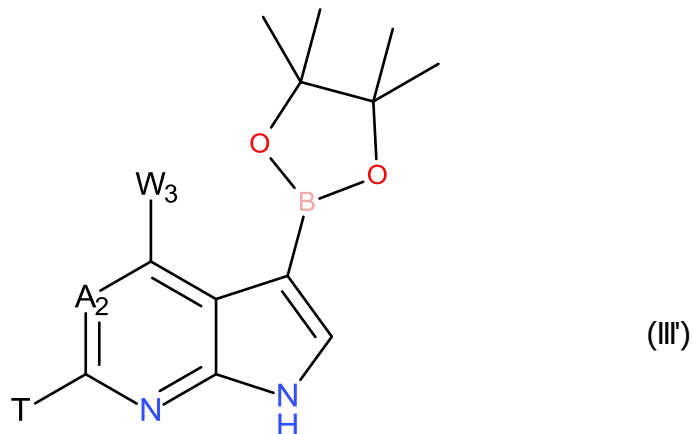
para rendir el compuesto de fórmula (III):



- en la que T es como se ha definido previamente, A₂ y W₃ son como se definen en la fórmula (I),
- 15 compuesto de fórmula (III) que bien:

- (i) se convierte en su derivado metanosulfonilo cuando T representa un grupo metanosulfanilo, después se hace reaccionar con NaCN y se somete además a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (ii) o se somete directamente a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

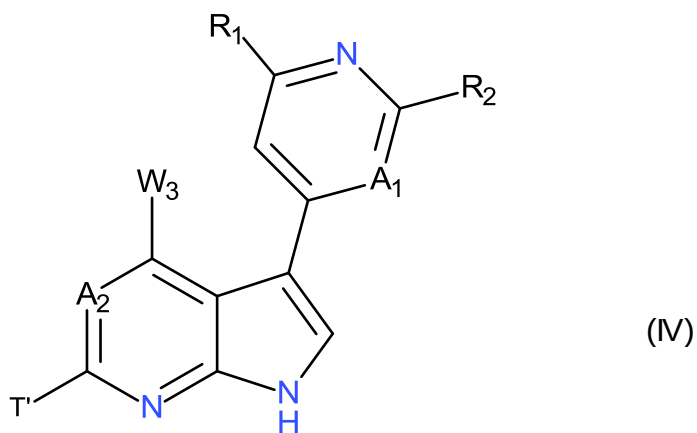
- (iii) o se somete a acoplamiento con 4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para rendir:



compuesto de fórmula (III') que se hace reaccionar además con el haluro apropiado,

5

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



en la que T' representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₁, A₂, R₁, R₂ y W₃ son como se definen en la fórmula (I),

10 compuesto de fórmula (IV):

- que puede someterse a acoplamiento con un derivado alquínil (o alquénil) ácido borónico apropiado o sal de derivado de alquínil (o alquénil) (trifluoro)borato, cuando T' representa un átomo de halógeno,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

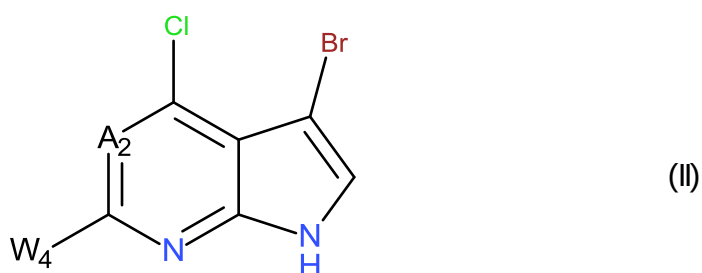
compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una

5

técnica de separación convencional, entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

10

La invención también se refiere a un proceso alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (I), proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):

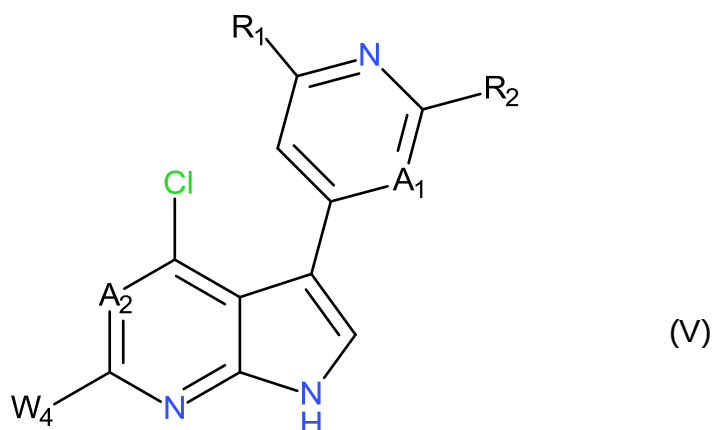


en la que W_4 y A_2 son como se definen en la fórmula (I),

15

compuesto de fórmula (II) que se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (V):



en la que A₁, A₂, R₁, R₂, y W₄ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (V) que se somete bien a una sustitución nucleofílica, o se somete a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado, o se somete a un acoplamiento con un compuesto de fórmula $\equiv\text{C}-\text{R}_3$, en la que R₃ representa un

5 hidrógeno o Cy₁,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una

10

técnica de separación convencional, entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

15

El compuesto de fórmula (II), los derivados de alcohol y amino, los derivados de ácido borónico, los derivados de sal borato y $\equiv\text{C}-\text{R}_3$ mencionados anteriormente están bien disponibles comercialmente o pueden obtenerse por el experto en la técnica usando reacciones químicas convencionales descritas en la bibliografía.

El estudio farmacológico de los compuestos de la invención ha mostrado que son inhibidores de DYRK1/CLK1 potentes que son altamente selectivos para DYRK1 y CLK1 sobre otras quinasas tales como CDK9.

Más especialmente, los compuestos según la invención serán útiles en el tratamiento de cánceres resistentes a quimioterapia o radioterapia.

Entre los tratamientos del cáncer pretendidos aquí pueden mencionarse, sin implicar ninguna limitación, cáncer hematológico (linfoma y leucemia) y tumores sólidos incluyendo carcinoma, sarcoma, o blastoma. Pueden mencionarse más preferiblemente leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de ovario, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), osteosarcoma (OS), carcinoma colorrectal (CRC), neuroblastoma y glioblastoma.

En otra realización, los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, así como síndrome de Down, retraso mental y defectos motores.

Alternativamente, los compuestos de la invención podrían usarse en el tratamiento y/o prevención de trastornos metabólicos incluyendo diabetes y obesidad.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención pueden mencionarse más especialmente aquellas que son adecuadas para administración oral, parenteral, nasal, per- o trans-cutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, especialmente comprimidos o grageas, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas, pastillas sublinguales, comprimidos para chupar, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, y ampollas bebibles o inyectables.

La dosificación varía según el sexo, edad y peso del paciente, la ruta de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica, o de cualesquiera tratamientos asociados, y varía de 0,01 mg a 5 g cada 24 horas en una o más administraciones.

Además, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores de proteasoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de rutas de señalización, inhibidores de fosfatasa, inductores de la apoptosis y anticuerpos, y también a composiciones farmacéuticas que comprenden ese tipo de asociación y a su uso en la fabricación de medicamentos para uso en el tratamiento del cáncer.

La combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agente anticanceroso puede administrarse simultáneamente o secuencialmente. La ruta de administración es preferiblemente la ruta oral, y las composiciones farmacéuticas correspondientes pueden permitir la liberación instantánea o retardada de los ingredientes activos. Los compuestos de la combinación pueden administrarse además en la forma de dos composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo cada una uno de los ingredientes activos, o en la forma de una única composición farmacéutica, en la que los ingredientes activos están mezclados.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en asociación con radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Nombre
Ac	acetilo
ac.	Acuoso
Bn	bencilo
Boc	grupo protector <i>terc</i> -butiloxicarbonilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DCM	diclorometano

	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	dtbpf	1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	IPA	isopropanol
10	HPLC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	mCBPA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	Me	metilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
15	ⁿ Bu	<i>n</i> -butilo
	ⁿ BuPAd ₂	<i>n</i> -butildiademantilfosfina
	Pd/C	paladio sobre carbón
	Ph	fenilo
	PPh ₃	trifenilfosfina
20	pTSA	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
	RT	tiempo de retención
	sat.	saturado
	SEM	[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo
	^t Bu	<i>terc</i> -butilo
25	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos Generales

Todos los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin más purificación. Los disolventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin más secado. La cromatografía flash se realizó con cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados (Strata SI-1; 61Å, Phenomenex, Cheshire, Reino Unido o 1ST Flash II, 54Å, Argonaut, Hengoed, Reino

Unido) o por cromatografía flash automatizada usando un aparato Combiflash R_f (Teledyne Isco Inc.) usando columnas de sílice pre-empaquetadas RediSep R_f (Teledyne Isco Inc.) o columnas pre-empaquetadas SilaSep (Silicycle Inc.). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Tipo 60 F₂₅₄.

Los compuestos de la presente invención se caracterizaron por cromatografía líquida de alta resolución-espectroscopía de masa (HPLC-MS) bien en un detector Agilent HP1200 Rapid Resolution Mass 6140 fuente multimodo rango *M/z* 150 a 1.000 amu o un detector Agilent HP1100 Mass 1946D fuente ESI rango *M/z* 150 a 1.000 amu. Las condiciones y métodos listados más adelante son idénticos para ambas máquinas.

Columna para operación de 7,5 min: GeminiNX, 5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Phenomenex) o Zorbax Eclipse Plus, 3,5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent). Temperatura: 35°C.

Columna para operación de 3,75 min: GeminiNX, 5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Phenomenex) o Zorbax Eclipse Plus, 3,5 µm, C18, 30 x 2,1 mm (Agilent). Temperatura: 35°C.

Columna para operación de 1,9 min: Kinetex, 2,5 µm, C18, 50 x 2,1 mm (Phenomenex) o Accucore, 2,6 µm, C18, 50 x 2,1 mm.

Temperatura: 55°C.

Fase Móvil: A - H₂O + 10 mmoles / formato de amonio + 0,08% (v/v) ácido fórmico a pH aprox. 3,5.

B - 95% Acetonitrilo + 5% A + 0,08% (v/v) ácido fórmico.

Volumen de Inyección: 1 µL

Método A Tabla de gradiente de método "corto", ionización bien positiva (pos) o positiva y negativa (pos / neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (mL/min)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
2,50	5	95	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

Método B Tabla de gradiente de método "super corto", ionización bien positiva (pos) o positiva y negativa (pos / neg)

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Flujo (mL/min)
0	95	5	1,3
0,12	95	5	1,3
1,30	5	95	1,3
1,35	5	95	1,6
1,85	5	95	1,6
1,90	5	95	1,3
1,95	95	5	1,3

Detección: detección UV a 230, 254 y 270 nm.

Los compuestos de la presente invención también se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear (RMN). El análisis se realizó con un espectrómetro Bruker DPX-400 y los espectros de RMN de protón se midieron a 400 MHz. La referencia espectral fue el desplazamiento químico conocido del disolvente. Los datos de RMN de protón se reportan como sigue: desplazamiento químico (δ) en ppm, seguido de la multiplicidad, donde s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, dm = doblete de multipletes, ddd = doblete de dobletes dobles, td = triplete de dobletes, qd = cuartete de dobletes y br = ancho, y finalmente la integración.

Algunos compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa. Éstas se realizaron en un sistema de autopurificación Waters FractionLynx MS, con una columna Gemini[®] 5 μ m C18(2), 100 mm $\times$ 20 mm d.i. de Phenomenex, operando a una velocidad de flujo de 20 cm³min⁻¹ con detección de matriz de diodos UV (210–400 nm) y recogida dirigida por masa.

A pH 4: disolvente A = 10 mM acetato de amonio en agua de grado HPLC + 0,08% v/v ácido fórmico. Disolvente B = 95% v/v acetonitrilo de grado HPLC + 5% v/v disolvente A + 0,08% v/v ácido fórmico.

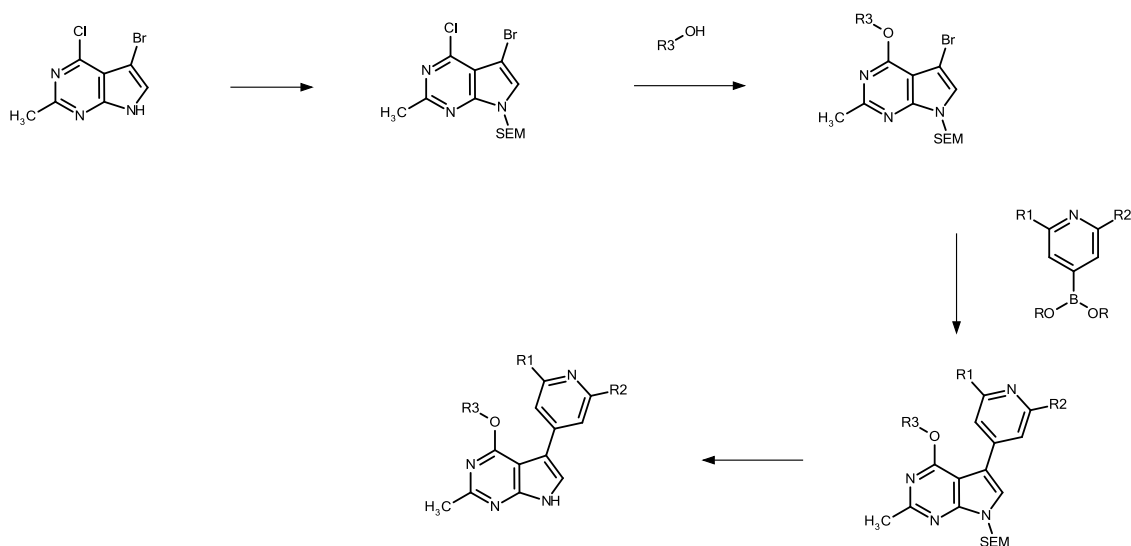
A pH 9: disolvente A = 10 mM acetato de amonio en agua de grado HPLC + 0,08% v/v disolución de amoniaco. Disolvente B = 95% v/v acetonitrilo de grado HPLC + 5% v/v disolvente A + 0,08% v/v disolución de amoniaco.

El espectrómetro de masa fue un espectrómetro Waters Micromass ZQ2000, operando en modos de ionización de electropulverización iónica positivo o negativo, con un intervalo de barrido de peso molecular de 150 a 1.000.

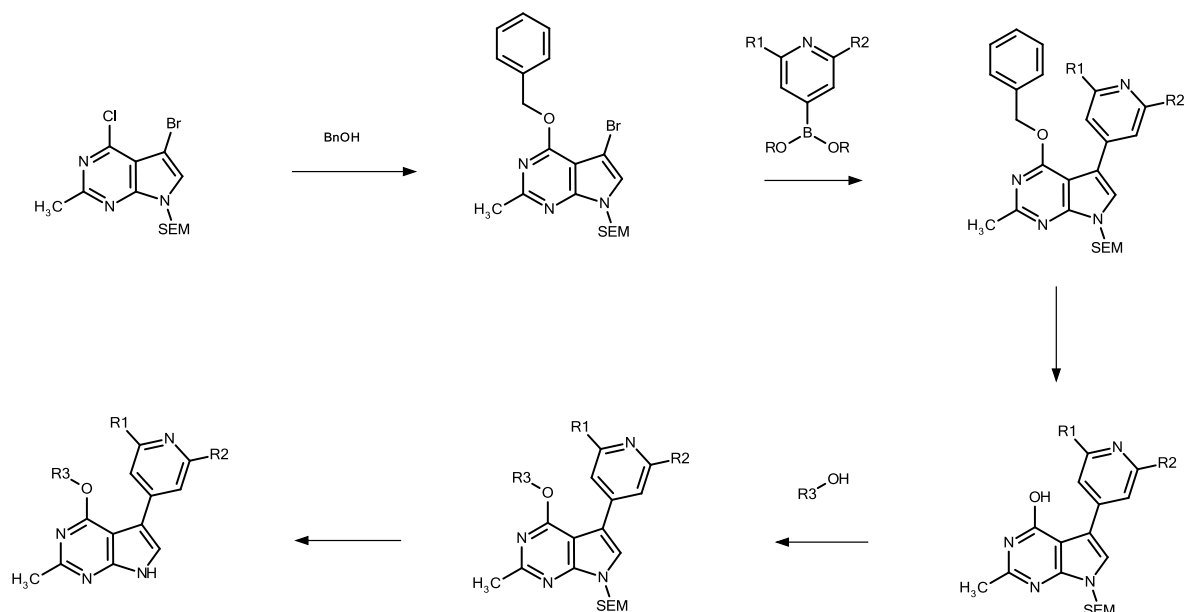
Algunos compuestos de la presente invención se caracterizaron usando un instrumento Agilent serie 1290 Infinity II conectado a un Agilent TOF 6230 de cuadrupolo único con una fuente ESI. Los espectros de masa de alta resolución se registraron en ionización en modo conmutación positivo-negativo a no ser que se afirme otra cosa. La detección UV fue por detector de matriz de diodos a 230, 254 y 270 nm. Columna: Thermo Accucore 2,6 μ M C18, 50x2 mm, a 55 °C de temperatura de la columna. Tampón A: Agua /10 mM formato de amonio / 0,04% (v/v) ácido fórmico pH=3,5. Tampón B: Acetonitrilo / 5,3 % (v/v) A / 0,04% (v/v) fórmico. (Volumen de inyección: 1 μ L).

Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla de ninguna forma.

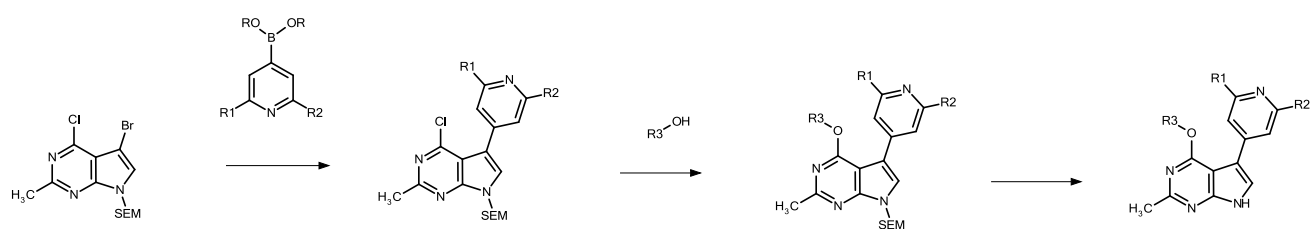
Procedimiento general I



Procedimiento general II



Procedimiento general III



En los **Procedimientos Generales I, II y III**:

- R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula (I),
- R₃ representa un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, -alquilen(C₀-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, entendiéndose que Cy₁ y Cy₂, independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo.

Ejemplo 1: 4-metoxi-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapas 1: 5-bromo-4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 1)

A una disolución de 5-bromo-4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 4,06 mmoles) en DMF (30 mL) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1 eq) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de añadir SEM-Cl (1,1 eq) a 0 °C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente toda la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (100 mL), se lavó con salmuera (4 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (1,18 g, 3,13 mmoles, 77%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,67–3,57 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 0,98–0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,59 min; *m/z* = RT = 1,59 min; *m/z* = 377 [M+H]⁺

Etapas 2: 5-bromo-4-metoxi-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 2)

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 2 eq) en THF (10 mL) se añadió MeOH (1,3 eq) gota a gota a 0 °C bajo N₂. Se agitó durante 10 min antes de añadir una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,5 g, 1,3 mmoles) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. de NH₄Cl (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto (0,494 g, 1,3 mmoles, 100%) como un aceite claro. El compuesto se usó sin más purificación.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,64–3,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H),

LC/MS (método B): RT = 1,53 min; *m/z* = 374 [M+H]⁺

Etapas 3: 4-metoxi-2-metil-5-(piridin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 3)

El compuesto obtenido en la Etapa 2 y ácido (piridin-4-il)borónico (1,5 eq) se disolvieron en THF/agua (6:1, 5 mL) bajo N₂. Se añadieron carbonato de potasio (3 eq) y Pd(dtbpf)Cl₂ (10% en peso) y la mezcla resultante se desgasificó bajo N₂ durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,11 g, 0,30 mmoles, 44%) como un aceite.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67–8,61 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,83–7,77 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,70 – 3,61 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 1,37 min; *m/z* = 371 [M+H]⁺

Etapa 4: 4-metoxi-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 4)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,11 g, 0,3 mmoles) en THF (3 mL) se añadió etilendiamina (5 eq) seguido de TBAF (disolución 1M en THF, 5 eq). La reacción se calentó a 120 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar el producto (15 mg, 0,06 mmoles, 21%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 8,58 – 8,50 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

LC/MS (método A): RT = 1,49 min; *m/z* = 241 [M+H]⁺

Ejemplo 6: 2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-4-[(3R)-piperidin-3-ilmetoxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Etapa 1: 4-(benciloxi)-5-bromo-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir de 5-bromo-4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Ejemplo 1, Etapa 1**) (5 g, 13,27 mmoles) y bencil alcohol

(1,3 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 2**, se obtuvo el producto deseado (5,4 g, 12 mmoles, 91%) como un aceite amarillo claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 0,97 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 3,04 min; m/z = 450 [M+H]⁺

Etapas 2: 4-(benciloxi)-2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (2 g, 4,46 mmoles) y ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (1,2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohehexano como eluyente para proporcionar el producto (1,311 g, 2,8 mmoles, 64%) como un aceite marrón.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 – 7,40 (m, 7H), 5,67 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), 0,00 (s, 9H),

*Etapas 3: 2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (**Preparación 5**)*

Una suspensión del compuesto obtenido en la Etapa 2 (1,311 g, 2,8 mmoles) y Pd/C (10% en peso) en EtOH (40 mL) se agitó bajo H₂ a temperatura ambiente durante 2h. La suspensión se filtró a través de un tapón de celite y se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con isohehexano para proporcionar el producto (0,886 g, 2,39 mmoles, 84%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,62 (dd, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 0,92 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H).

*Etapas 4: (3R)-3-{[2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**Preparación 6**)*

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 3 (100 mg, 0,27 mmoles) y (3*R*)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 eq) en THF(5 mL) se añadió PPh₃ (1,5 eq) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos y se enfrió en un baño de hielo antes de añadir DEAD (1,5 eq). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (122 mg, 0,214 mmoles, 80%) como un aceite claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,51 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 3,43 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,88 (d, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,47 - 1,19 (m, 7H), 0,99 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa 5: 2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-4-[(3*R*)-piperidin-3-ilmetoxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (Preparación 7**)**

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 4 (78 mg, 0,137 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió TFA (3 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna scx-2 (10 g), se lavó con MeOH y DCM y se eluyó con disolución 1*N* de NH₃ en MeOH. Las fracciones se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando disolución 2*N* de NH₃ en MeOH y DCM como eluyente para proporcionar el producto deseado (18 mg, 0,024 mmoles, 17%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 4,30 (qd, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,84 (dt, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,79 (dd, 1H), 1,62 – 1,49 (m, 1H), 1,46 – 1,02 (m, 3H).

LC/MS (método A): RT = 1,35 min; *m/z* = 338 [M+H]⁺

Ejemplo 20: 4-[2-metil-4-(1-feniletoksi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Etapas 1: 4-(4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina

5 Empezando a partir de 5-bromo-4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,91 g, 2,42 mmoles) y 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,257 g, 0,659 mmoles, 27%) como un sólido blanco.

10 ^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (t, 2H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 3,66 (dd, 2H), 2,76 (s, 3H), 0,99 – 0,88 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,16 min; m/z = 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2: 4-[2-metil-4-(1-feniletoksi)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

15 Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (100 mg, 0,25 mmoles) y 1-feniletan-1-ol (1,3 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 2**, se obtuvo el producto (107 mg, 0,224 mmoles, 90%) como un aceite.

LC/MS (método B): RT = 1,38 min; m/z = 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 3: 4-[2-metil-4-(1-feniletoksi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

20 Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (107 mg, 0,224 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 4**, se obtuvo el producto deseado (40 mg, 0,115 mmoles) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 6,54 (q, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,76 (d, 3H).

25 LC/MS (método B): RT = 1,09 min; m/z = 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Los **Ejemplos 1-28** en la **Tabla 1** siguiente se prepararon por los métodos indicados en el **Procedimiento General I-III** usando los ésteres boronato y alcoholes apropiados disponibles comercialmente. Los compuestos del **Ejemplo 1, 6, 20** también se incluyen.

Tabla 1: datos de HRMS (TOF, ESI)

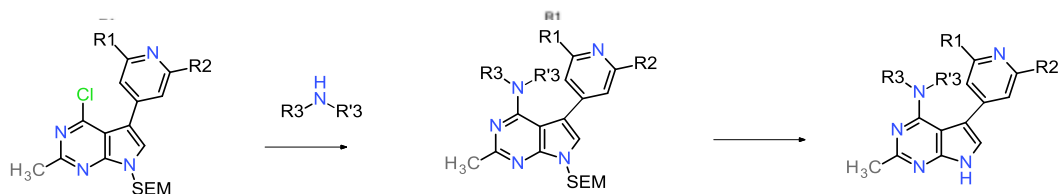
Ejemplo	Estructura	Fórmula Mol	Masa Exacta Calcd	m/z Encontrado	Aducto
1	4-metoxi-2-metil-5-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240,1011	241,1082	[M+H] ⁺
2	4-(4-metoxi-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O	255,1120	256,1196	[M+H] ⁺
3	5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metoxi-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C ₁₃ H ₁₁ F N ₄ O	258,0917	259,0996	[M+H] ⁺
4	4-metoxi-2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	254,1168	255,1238	[M+H] ⁺
5	2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O S	336,1045	337,1129	[M+H] ⁺
6	2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-4-[(3 <i>R</i>)-piperidin-3-ilmetoxi]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	337,1903	338,1982	[M+H] ⁺

7	4-(ciclopropilmetoxi)-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C16 H16 N4 O	280,1324	281,1400	[M+H] ⁺
8	4-(2-ciclopropiletoxi)-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C17 H18 N4 O	294,1481	293,1409	[M - H] ⁻
9	4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etoxi]-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C22 H19 N5 O	369,1590	370,1657	[M+H] ⁺
10	2-metil-4-(2-feniletoxi)-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C20 H18 N4 O	330,1481	331,1547	[M+H] ⁺
11	4-(benciloxi)-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C19 H16 N4 O	316,1324	317,1391	[M+H] ⁺
12	2-metil-5-(piridin-4-il)-4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C18 H21 N5 O	323,1746	324,1818	[M+H] ⁺
13	2-metil-4-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C19 H23 N5 O	337,1903	338,1975	[M+H] ⁺
14	2-metil-5-(piridin-4-il)-4-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C17 H18 N4 O2	310,1430	311,1508	[M+H] ⁺
15	4-(ciclopentilmetoxi)-2-metil-5-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C18 H20 N4 O	308,1637	309,1711	[M+H] ⁺

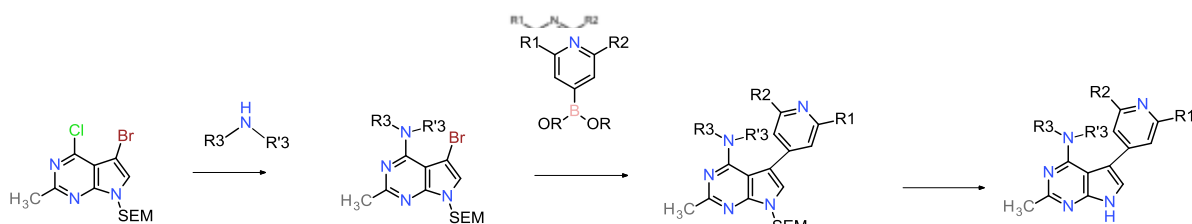
16	2-metil-4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoksi]-5-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	C17 H15 N5 O2	321,1226	322,1299	[M+H] ⁺
17	4-[2-metil-4-(tiofen-3-ilmetoksi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C17 H15 N5 O S	337,0997	338,1068	[M+H] ⁺
18	4-[2-metil-4-(1,3-tiazol-5-ilmetoksi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C16 H14 N6 O S	338,0950	339,1025	[M+H] ⁺
19	4-[2-metil-4-(tiofen-2-ilmetoksi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C17 H15 N5 O S	337,0997	338,1072	[M+H] ⁺
20	4-[2-metil-4-(1-feniletoksi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H19 N5 O	345,1590	346,1654	[M+H] ⁺
21	4-{2-metil-4-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoksi]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C18 H18 N6 O S	366,1263	367,1343	[M+H] ⁺
22	4-[2-metil-4-(piridin-3-ilmetoksi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H16 N6 O	332,1386	333,1453	[M+H] ⁺
23	4-[2-metil-4-(piridin-4-ilmetoksi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H16 N6 O	332,1386	333,1452	[M+H] ⁺
24	4-(4-{[5-(4-fluorofenil)-1,2-oxazol-3-il]metoksi}-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C22 H17 F N6 O2	416,1397	417,1459	[M+H] ⁺

25	4-([5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi)metil)benzonitrilo	C20 H16 N6 O	356,1386	357,1464	[M+H] ⁺
26	4-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C20 H19 N5 O2	361,1539	360,1463	[M - H] ⁻
27	4-(2-metil-4-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C22 H23 N5 O	373,1903	374,1972	[M+H] ⁺
28	4-[2-metil-4-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C16 H14 N6 O S	338,0950	339,1019	[M+H] ⁺

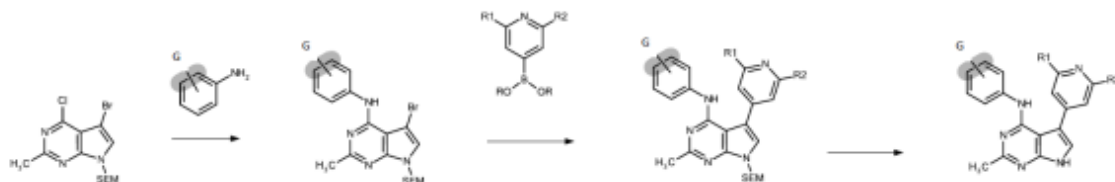
Procedimiento General IV



Procedimiento General V



Procedimiento General VI



En los **Procedimientos Generales IV, V y VI:**

- R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula (I),

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado,

5 -alquilenos(C_0 - C_6)- Cy_1 , -alquilenos(C_0 - C_6)- Cy_1 - Cy_2 ,

-alquilenos(C_0 - C_6)- Cy_1 -O-alquilenos(C_1 - C_6)- Cy_2 , entendiéndose que Cy_1 y Cy_2 ,

independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

y R'_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado,

10 o R_3 y R'_3 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo o un heteroarilo,

- G representa un grupo seleccionado de la lista de sustituyentes definida en la fórmula (I), entendiéndose que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 4 grupos G independientes.

Ejemplo 30: 4-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Etapas 1: 4-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina (**Preparación 8**)

A una disolución de 4-(4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina (**Ejemplo 20, Etapa 1**) (50 mg, 0,128 mmoles) en THF (3 mL) se añadió pirrolidina (3 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora (reacción monitorizada por LC-MS). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto deseado (58 mg, >100%). Se estimó que la pureza era aproximadamente 90% por LCMS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método A): RT = 2,08 min; *m/z* = 425 [M+H]⁺

Etapas 2: 4-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (58 mg) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 4**, se obtuvo el producto deseado (23 mg, 0,078 mmoles, 61% en dos etapas) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,71 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,56 – 6,44 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,72 – 1,63 (m, 4H)

Ejemplo 32: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-bencil-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapas 1: N-bencil-5-bromo-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir de 5-bromo-4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Ejemplo 1, Etapa 1**) (1 g, 2,65 mmoles) y fenilmetanamina

(4 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (1,08 g, 2,41 mmoles, 91%) como un aceite claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (s, 1H), 7,49 – 7,26 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,99 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,95 min; *m/z* = 449 [M+H]⁺

Etapas 2: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-bencil-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,702 g, 1,57 mmoles) y 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,335 g, 0,727 mmoles, 46%) como un aceite marrón claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (dd, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 5H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,77 (d, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 0,98 – 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,33 min; *m/z* = 461 [M+H]⁺

Etapas 3: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-bencil-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,335 g, 0,727 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 4**, se obtuvo el producto deseado (51 mg, 0,154 mmoles, 21%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11,73 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 4H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 6,60 – 6,49 (m, 2H), 5,92 (d, 3H), 4,70 (d, 2H), 2,42 (s, 3H).

LC/MS (método A): RT = 1,65 min; *m/z* = 331 [M+H]⁺

Ejemplo 52: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapas 1: 5-bromo-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir de 5-bromo-4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Ejemplo 1, Etapa 1**) (1,2 g, 3,19 mmoles) y (2,6-difluorofenil)metanamina (4 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto deseado como un aceite claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (s, 1H), 7,46 (tt, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,92 (d, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 0,97 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,96 min; *m/z* = 485 [M+H]⁺

Etapa 2: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (1 g, 2,07 mmoles) y 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,422 g, 0,849 mmoles, 41%) como un aceite marrón claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (dd, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 6,61 – 6,53 (m, 2H), 6,05 (d, 3H), 5,57 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,32 min; *m/z* = 497 [M+H]⁺

Etapa 3: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,422 g, 0,849 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 4**, se obtuvo el producto (0,104 g, 0,284 mmoles, 33%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,37 (tt, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 6,54 – 6,45 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 5,85 (t, 1H), 4,77 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,96 min; *m/z* = 367 [M+H]⁺

Ejemplo 129: 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-fenil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

*Etap*a 1: 5-bromo-2-metil-*N*-fenil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**Preparación 9**)

- 5 A una disolución de 5-bromo-4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**Ejemplo 1, Etapa 1**) (0,2 g, 0,53 mmoles) en DMF (2 mL) se añadió anilina (1,2 eq) seguido de *t*-BuOK (2 eq) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con
- 10 salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,109 g, 0,251 mmoles, 47%) como un aceite claro.
- LC/MS (método B): RT = 1,68 min; *m/z* = 433 [M+H]⁺

- Etap*a 2: *N*-{4-[2-metil-4-(fenilamino)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2-il}carbamato de *terc*-butilo
- 15 Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,109 g, 0,251 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto (0,118 g, 0,215 mmoles, 86%) como un aceite claro.
- 20 LC/MS (método B): RT = 1,68 min; *m/z* = 547 [M+H]⁺

- Etap*a 3: 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-fenil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina
- Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,118 g, 0,215 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (37 mg, 0,117 mmoles, 54%) como un sólido amarillo claro.
- 25 ¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,00 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).
- LC/MS (método B): RT = 0,87 min; *m/z* = 317 [M+H]⁺

Los **Ejemplos 29-146** en la **Tabla 2** siguiente se prepararon por los métodos indicados en el **Procedimiento General IV-VI** usando los ésteres boronato y aminas apropiados disponibles comercialmente. Los compuestos del **Ejemplo 30, 32, 129** también se incluyen.

5 **Tabla 2: datos de HRMS (TOF, ESI)**

Ejemplo	Estructura	Fórmula Mol	Masa Exacta Calcd	m/z Encontrado	Aducto
29	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N,N</i> ,2-trimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₁₄ H ₁₆ N ₆	268,1436	269,1519	[M+H] ⁺
30	4-[2-metil-4-(pirrolidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C ₁₆ H ₁₈ N ₆	294,1593	295,1672	[M+H] ⁺
31	4-{4-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C ₁₈ H ₂₃ N ₇	337,2015	338,2085	[M+H] ⁺
32	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -bencil-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₁₉ H ₁₈ N ₆	330,1593	331,1661	[M+H] ⁺

33	4-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C17 H21 N7	323,1858	324,1932	[M+H] ⁺
34	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H17 N7	331,1545	332,1612	[M+H] ⁺
35	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(furan-3-ilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H16 N6 O	320,1386	321,1466	[M+H] ⁺
36	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(tiofen-3-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H16 N6 S	336,1157	337,1231	[M+H] ⁺
37	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(tiofen-2-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H16 N6 S	336,1157	337,1222	[M+H] ⁺

38	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H18 N8	334,1654	335,1722	[M+H] ⁺
39	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C16 H15 N7 S	337,1110	338,1179	[M+H] ⁺
40	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-4-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C16 H15 N7 S	337,1110	338,1189	[M+H] ⁺
41	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(1,3-tiazol-5-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C16 H15 N7 S	337,1110	338,1179	[M+H] ⁺
42	<i>N</i> -bencil-2-metil-5-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H17 N5	315,1484	316,1547	[M+H] ⁺

43	<i>N</i> -bencil-2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 N5	329,1640	330,1709	[M+H] ⁺
44	2-metil-5-(piridin-4-il)- <i>N</i> -(tiofen-3-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H15 N5 S	321,1048	322,1121	[M+H] ⁺
45	2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)- <i>N</i> -(tiofen-3-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>] pirimidin-4-amina	C18 H17 N5 S	335,1205	336,1283	[M+H] ⁺
46	2-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-5-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H16 N6 O	320,1386	321,1450	[M+H] ⁺
47	2-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-5-(2-metilpiridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H18 N6 O	334,1542	335,1613	[M+H] ⁺

48	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(ciclohexilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo [2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H24 N6	336,2062	337,2134	[M+H] ⁺
49	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(1-feniletilel)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H20 N6	344,1749	345,1814	[M+H] ⁺
50	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(3-fluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H17 F N6	348,1499	349,1567	[M+H] ⁺
51	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H17 F N6	348,1499	347,1430	[M - H] ⁻
52	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 F2 N6	366,1405	365,1341	[M - H] ⁻

53	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H17 N7	331,1545	330,1471	[M - H] ⁻
54	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(4-fluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H17 F N6	348,1499	347,1416	[M - H] ⁻
55	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-metoxibencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H20 N6 O	360,1699	359,1611	[M - H] ⁻
56	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(2-metilbencil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H20 N6	344,1749	343,1675	[M - H] ⁻
57	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-clorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H17 Cl N6	364,1203	363,1139	[M - H] ⁻

58	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-cloro-6-metilbencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 Cl N6	378,1360	377,1292	[M - H] ⁻
59	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C17 H17 N7 O	335,1495	334,1417	[M - H] ⁻
60	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H19 N7	345,1702	344,1630	[M - H] ⁻
61	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-diclorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 Cl2 N6	398,0813	397,0746	[M - H] ⁻
62	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 Cl F N6	382,1109	381,1045	[M - H] ⁻

63	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,4-difluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 F2 N6	366,1405	365,1323	[M - H] ⁻
64	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)bencil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H17 F3 N6	398,1467	397,1402	[M - H] ⁻
65	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C16 H18 N6	294,1593	293,1535	[M - H] ⁻
66	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[1-(piridin-2-il)etil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H19 N7	345,1702	344,1636	[M - H] ⁻
67	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H20 N6	344,1749	343,1688	[M - H] ⁻

68	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-N-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H20 N6	344,1749	343,1680	[M - H] ⁻
69	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metoxibencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 F N6 O	378,1604	377,1534	[M - H] ⁻
70	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-metilbencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 F N6	362,1655	361,1593	[M - H] ⁻
71	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H16 F N7	349,1451	348,1370	[M - H] ⁻
72	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-6-ilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H19 N7	369,1702	368,1629	[M - H] ⁻

73	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(2,3,5-trifluorobencil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H15 F3 N6	384,1310	383,1246	[M - H] ⁻
74	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,3-difluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 F2 N6	366,1405	365,1328	[M - H] ⁻
75	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H16 F4 N6	416,1373	415,1297	[M - H] ⁻
76	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H20 N6	356,1749	355,1685	[M - H] ⁻
77	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H20 N6	356,1749	355,1677	[M - H] ⁻

78	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 F3 N7	399,1419	398,1370	[M - H] ⁻
79	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2-etoxibencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H22 N6 O	374,1855	373,1783	[M - H] ⁻
80	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[2-metoxi-6-(trifluorometil)bencil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H19 F3 N6 O	428,1572	427,1491	[M - H] ⁻
81	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,3-diclorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 Cl2 N6	398,0813	397,0744	[M - H] ⁻
82	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[1-(2,6-difluorofenil)etil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H18 F2 N6	380,1561	379,1500	[M - H] ⁻

83	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H22 N6	334,1906	333,1845	[M - H] ⁻
84	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-metoxibencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 F N6 O	378,1604	377,1540	[M - H] ⁻
85	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-metoxifenil)etil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H22 N6 O	374,1855	373,1791	[M - H] ⁻
86	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 F N6	362,1655	361,1593	[M - H] ⁻
87	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -{[5-(piridin-2-il)tiofen-2-il]metil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C22 H19 N7 S	413,1423	412,1358	[M - H] ⁻

88	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[(3-fenil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C22 H19 N7 O	397,1651	396,1584	[M - H] ⁻
89	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[2-(trifluorometoxi)bencil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H17 F3 N6 O	414,1416	413,1342	[M - H] ⁻
90	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(benciloxi)ciclohexil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H19 N7 O	428,2325	427,2252	[M - H] ⁻
91	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C22 H22 N6	370,1906	369,1829	[M - H] ⁻
92	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,5-diclorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 Cl2 N6	398,0813	397,0746	[M - H] ⁻

93	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -ciclohexil-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H22 N6	322,1906	321,1830	[M - H] ⁻
94	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(3-cloro-2-metilbencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H19 Cl N6	378,1360	377,1288	[M - H] ⁻
95	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H19 N7 O	349,1651	348,1587	[M - H] ⁻
96	4-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C21 H20 N6	356,1749	355,1680	[M - H] ⁻
97	4-[2-metil-4-(3-metilpiperidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H22 N6	322,1906	323,1978	[M - H] ⁺

98	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(3-metoxipiridin-2-il)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H19 N7 O	361,1651	362,1728	[M - H] ⁺
99	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H20 N6	356,1749	357,1823	[M+H] ⁺
100	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C15 H15 F3 N6	336,1310	335,1250	[M - H] ⁻
101	4-[4-(3-azaespiro[5.5]undec-3-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C22 H28 N6	376,2375	375,2309	[M - H] ⁻
102	4-[2-metil-4-(8-metil-2-azaespiro[4.5]dec-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C22 H28 N6	376,2375	377,2441	[M - H] ⁺

103	4-[2-metil-4-(2-fenilazetidin-1-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C21 H20 N6	356,1749	357,1821	[M - H] ⁺
104	4-[2-metil-4-(octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C21 H26 N6	362,2219	363,2285	[M - H] ⁺
105	4-{2-metil-4-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C18 H19 F3 N6	376,1623	375,1563	[M - H] ⁻
106	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-metoxifenil)etil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H22 N6 O	374,1855	375,1920	[M - H] ⁺
107	4-{2-metil-4-[2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C17 H17 F3 N6	362,1467	363,1528	[M - H] ⁺

108	4-[4-(6,7-dihidrotieno[3,2- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H18 N6 S	362,1314	363,1393	[M - H] ⁺
109	4-[4-(2-azaespiro[3.5]non-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H24 N6	348,2062	347,1993	[M - H] ⁻
110	4-{2-metil-4-[(4 <i>aR</i> ,8 <i>aR</i>)-octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C21 H26 N6	362,2219	361,2154	[M - H] ⁻
111	4-{2-metil-4-[(4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-octahidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C21 H26 N6	362,2219	361,2145	[M - H] ⁻
112	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H20 N6 O	372,1699	373,1761	[M - H] ⁺

113	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[1-(3-metoxipiridin-2-il)etil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H21 N7 O	375,1808	376,1876	[M - H] ⁺
114	4-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C21 H21 N7	371,1858	370,1786	[M - H] ⁻
115	4-{4-[(2,6-difluorobencil)amino]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridina-2,6-diamina	C19 H17 F2 N7	381,1513	382,1556	[M - H] ⁺
116	4-{4-[(2-fluoro-6-metoxibencil)amino]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridina-2,6-diamina	C20 H20 F N7 O	393,1713	394,1774	[M - H] ⁺
117	4-(4-{[(1 <i>S</i>)-1-(2-metoxifenil)etil]amino}-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridina-2,6-diamina	C21 H23 N7 O	389,1964	390,2023	[M - H] ⁺

118	4-{4-[(1 <i>R</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridina-2,6-diamina	C21 H21 N7	371,1858	372,1936	[M - H] ⁺
119	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(3,5-difluoropiridin-4-il)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H15 F2 N7	367,1357	368,1421	[M - H] ⁺
120	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)- <i>N</i> ,2-dimetil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H18 F2 N6	380,1561	381,1629	[M - H] ⁺
121	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[1-(3-fluoropiridin-2-il)propil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H20 F N7	377,1764	378,1836	[M - H] ⁺
122	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H18 F N7	363,1608	364,1636	[M - H] ⁺

123	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,2-difluoro-2-feniletil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H18 F2 N6	380,1561	381,1635	[M - H] ⁺
124	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[2-(piridin-2-il)etil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H19 N7	345,1702	346,1767	[M - H] ⁺
125	4-{4-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina + 4-{4-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C18 H22 N6 O	338,1855	339,1931	[M - H] ⁺
126	4-{4-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridina-2,6-diamina + 4-{4-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridina-2,6-diamina	C18 H23 N7 O	353,1964	354,2044	[M - H] ⁺
127	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C20 H18 N6 O2	374,1491	375,1494	[M - H] ⁺

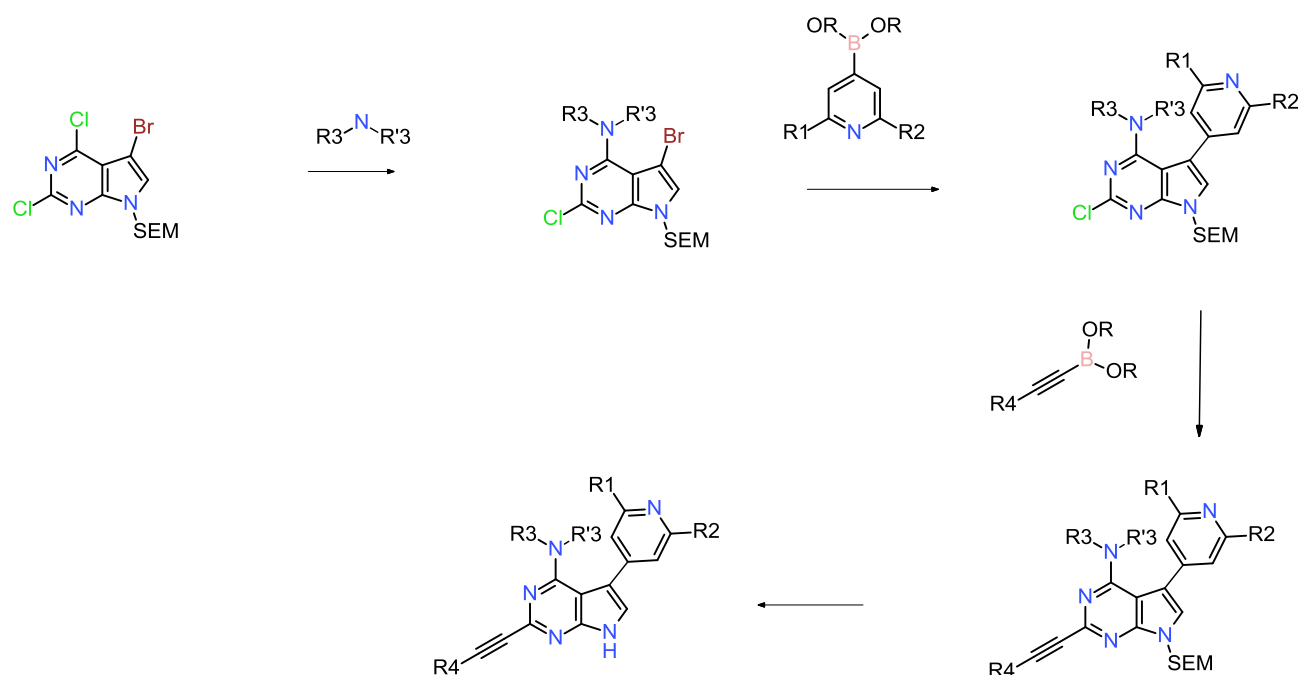
128	4-{4-[(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)amino]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridina-2,6-diamina	C20 H19 N7 O2	389,1600	390,1593	[M - H] ⁺
129	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C18 H16 N6	316,1436	317,1458	[M - H] ⁺
130	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H15 F3 N6	384,1310	385,1326	[M - H] ⁺
131	4-(2-metil-4-{[2-(trifluorometil)fenil]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridina-2,6-diamina	C19 H16 F3 N7	399,1419	400,1434	[M - H] ⁺
132	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H16 N6 O2	360,1335	361,1332	[M - H] ⁺

133	4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H22 N6 O	338,1855	339,1871	[M - H] ⁺
134	4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C16 H18 N6 O	310,1542	311,1565	[M - H] ⁺
135	4-[4-(5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H18 N8	346,1654	347,1663	[M - H] ⁺
136	4-[4-(7,8-dihidropirido[3,4- <i>b</i>]pirazin-6(5 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H18 N8	358,1654	359,1659	[M - H] ⁺
137	4-[2-metil-4-(2-metilmorfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C17 H20 N6 O	324,1699	323,1544	[M - H] ⁻

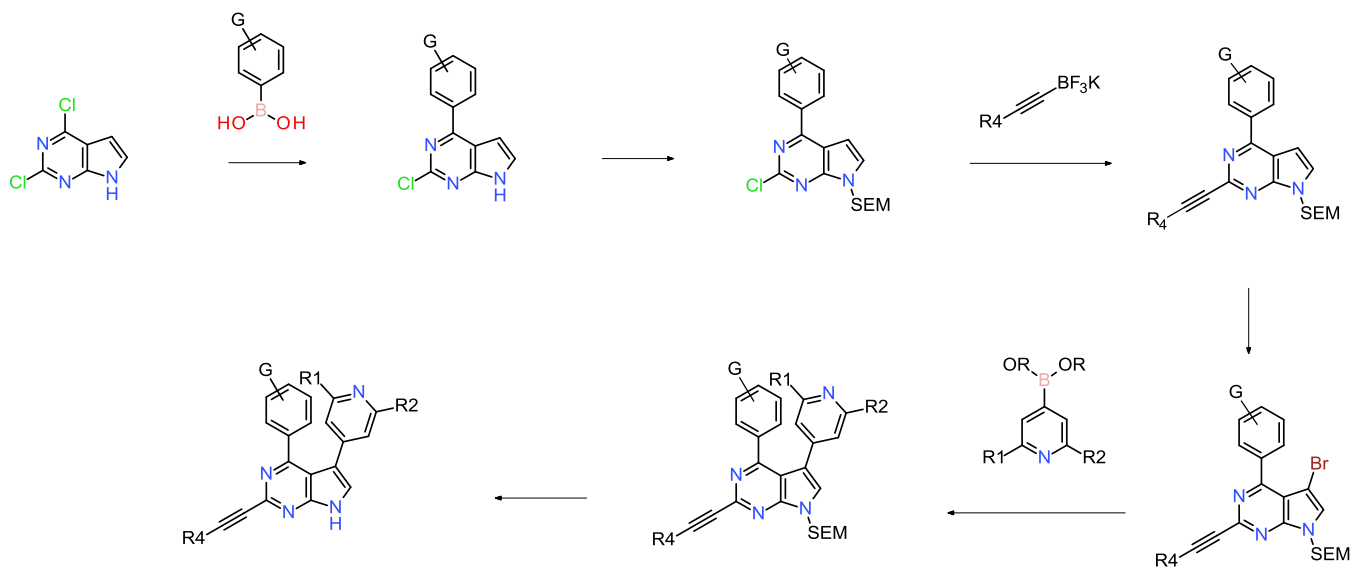
138	4-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H22 N6 O	338,1855	339,1855	[M - H] ⁺
139	4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C18 H23 N7 O	353,1964	354,1972	[M - H] ⁺
140	4-[2-metil-4-(morfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C16 H19 N7 O	325,1651	326,1724	[M - H] ⁺
141	4-[4-(5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C18 H19 N9	361,1763	362,1764	[M - H] ⁺
142	4-[4-(7,8-dihidropirido[3,4- <i>b</i>]pirazin-6(5 <i>H</i>)-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C19 H19 N9	373,1763	374,1760	[M - H] ⁺

143	4-[2-metil-4-(2-metilmorfolin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C17 H21 N7 O	339,1808	340,1845	[M - H] ⁺
144	4-[4-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C18 H23 N7 O	353,1964	354,1978	[M - H] ⁺
145	<i>N</i> -[2-metoksi-6-(trifluorometil)bencil]-2-metil-5-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C21 H18 F3 N5 O	413,1463	414,1468	[M - H] ⁺
146	<i>N</i> -[2-metoksi-6-(trifluorometil)bencil]-2-metil-5-(2-metilpiridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C22 H20 F3 N5 O	427,1620	428,1633	[M - H] ⁺

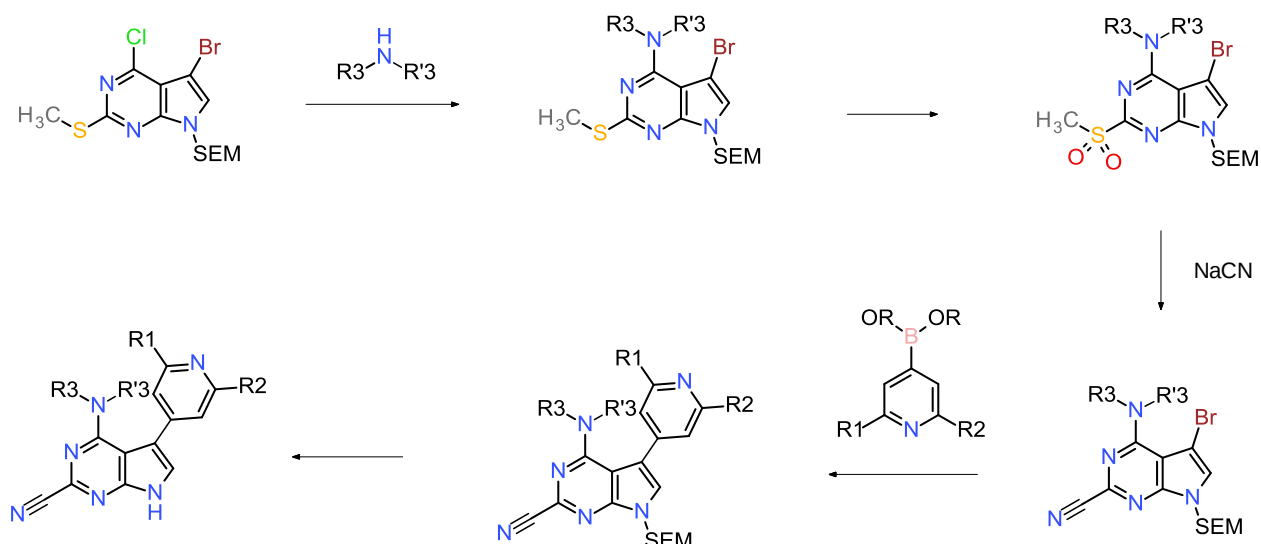
Procedimiento General VII



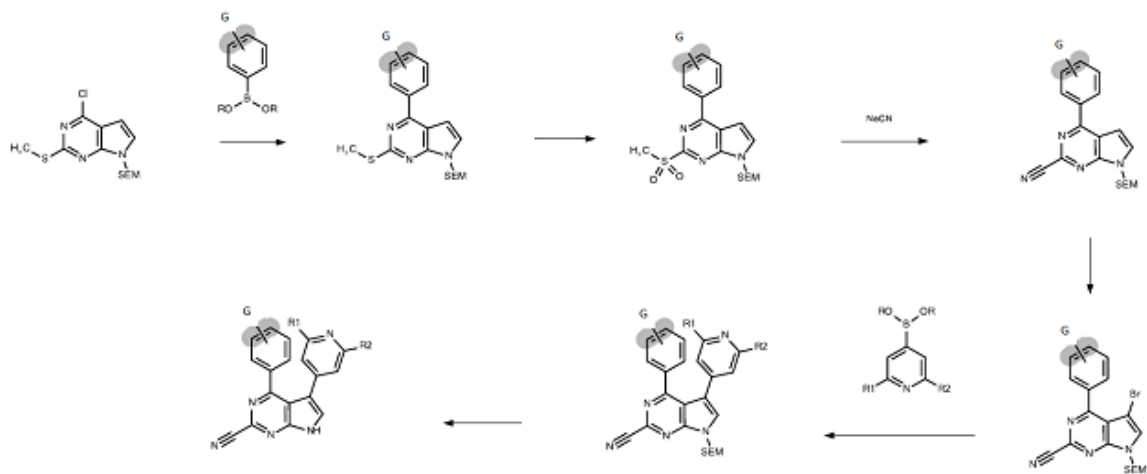
Procedimiento General VIII



Procedimiento General IX



Procedimiento General X



En los **Procedimientos Generales VII, VIII, IX y X:**

- R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula (I),
- R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) lineal o ramificado,
- alquileno ($\text{C}_0\text{-C}_6$)- Cy_1 , alquileno ($\text{C}_0\text{-C}_6$)- $\text{Cy}_1\text{-Cy}_2$,
- alquileno ($\text{C}_0\text{-C}_6$)- $\text{Cy}_1\text{-O-alquileno}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Cy}_2$, entendiéndose que Cy_1 y Cy_2 , independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

y R₃' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R₃ y R₃' forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo o un heteroarilo,

- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo,

- G representa un grupo seleccionado de la lista de sustituyentes definida en la fórmula (I), entendiéndose que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 4 grupos G independientes.

Ejemplo 148: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-etinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapas 1: 5-bromo-2-cloro-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir de 5-bromo-2,4-dicloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO2007/104944) (1 g, 2,52 mmoles) y (2,6-difluorofenil)metanamina (2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (1,25 g, 2,48 mmoles, 98%) como un aceite claro.

LC/MS (método B): RT = 3,0 min; m/z = 505 [M+H]⁺

Etapas 2: N-[4-(2-cloro-4-{[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (1,25 g, 2,48 mmoles) y N-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (1,2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (1,063 g, 1,72 mmoles, 69%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44 (tt, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,78 (t, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,82 (d, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,98 – 0,84 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,71 min; m/z = 617 [M+H]⁺

Etapas 3: 4-{2-[2-(*tert*-butildimetilsilil)etnil]}-4-{[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-2-amina

(Preparación 10)

El compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,5 g, 0,81 mmoles) y *tert*-butildimetil[2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etnil]silano (1,2 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 mL) bajo N₂. Se añadieron una disolución 2M de Na₂CO₃ ac. (1 mL) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,08 mmoles) y la mezcla resultante se desgasificó bajo N₂ durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 160 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,379 g) como un aceite amarillo. Se estimó que la pureza era aproximadamente 50% por LCMS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método A): RT = 2,84 min; *m/z* = 621 [M+H]⁺

Etapas 4: 5-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-etnil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,379 g) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 4**, se obtuvo el producto deseado (13 mg, 0,003 mmoles) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,19 (q, 2H), 6,62 – 6,54 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,86 (d, 2H), 4,06 (s, 1H).

LC/MS (método B): RT = 0,99 min; *m/z* = 377 [M+H]⁺

Ejemplo 153: 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(ciclopropiletinil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Etapas 1: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1 g, 5,32 mmoles) y ácido (1,3-benzodioxol-5-il)borónico (1,05 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (1,45 g, 3,84 mmoles) como un sólido

amarillo claro. Se estimó que la pureza era aproximadamente 70% por LCMS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,2 min; m/z = 274 $[M+H]^+$

Etapas 2: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (1,45 g, 3,84 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 1**, se obtuvo el producto deseado (1,005 g, 2,49 mmoles, 65%) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,73 – 3,53 (m, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,57 min; m/z = 404 $[M+H]^+$

Etapas 3: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(ciclopropiletinil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,45 g, 1,11 mmoles) y (2-ciclopropil-etin-1-il)-trifluoroborato de potasio (preparado a partir de *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3272-3275) (1,4 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 10**, se obtuvo el producto deseado (0,22 g, 0,512 mmoles, 46%) como un aceite rojo.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (dd, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,26 – 7,03 (m, 2H), 6,27 – 6,18 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,74 – 3,58 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 6H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,61 min; m/z = 434 $[M+H]^+$

Etapas 4: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-bromo-2-(ciclopropiletinil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**Preparación 11**)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,22 g, 0,512 mmoles) en DMF (10 mL) se añadió NBS (1,05 eq) 0 °C bajo N_2 y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e

isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,147 g, 0,286 mmoles, 56%) como un aceite marrón.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 1,69 (tt, 1H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,95 – 0,86 (m, 4H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,64 min; *m/z* = 512 [M+H]⁺

Etapas 5: *N*-{4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(ciclopropiletinil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-il}carbamato de *terc*-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,110 g, 0,21 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (96 mg, 0,153 mmoles, 71%) como un sólido blanquecino.

LC/MS (método B): RT = 1,63 min; *m/z* = 626 [M+H]⁺

Etapas 6: 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(ciclopropiletinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 5 (96 mg, 0,153 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (34 mg, 0,083 mmoles, 54%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,15 (t, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,04 – 5,98 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 1,63 (tt, 1H), 1,07 – 0,90 (m, 2H), 0,91 – 0,79 (m, 2H).

LC/MS (método B): RT = 0,99 min; *m/z* = 396 [M+H]⁺

Ejemplo 157: 5-(2-aminopiridin-4-il)-4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Etapas 1: 5-bromo-*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-(metilsulfanil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir de 5-bromo-4-cloro-2-(metilsulfanil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en

WO2007/104944) (0,77 g, 1,88 mmoles) y 2,6-difluorobencilamina (3 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**, se obtuvo el producto deseado (0,856 g, 1,66 mmoles, 88%) como un aceite amarillo claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (m, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,94 (d, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,7 min; *m/z* = 515 [M+H]⁺

Etapas 2: 5-bromo-*N*-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-metanosulfonyl-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**Preparación 12**)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,856 g, 1,66 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió mCBPA (2,5 eq) en partes a 0°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora antes de dejarla calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. de NaHCO₃ (20 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto (0,831 g, 1,51 mmoles, 92%) como un aceite amarillo. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,53 min; *m/z* = 549 [M+H]⁺

Etapas 3: 5-bromo-4-{[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-2-carbonitrilo (**Preparación 13**)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,660 g, 1,11 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió cianuro de sodio (2,5 eq) bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,453 g, 0,916 mmoles, 76%) como un aceite claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,93 (d, 2H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 0,99 – 0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,94 min; *m/z* = 496 [M+H]⁺

Etapas 4: *N*-[4-(2-ciano-4-[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,225 g, 0,46 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,135 g, 1,51 mmoles, 49%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,84 (d, 2H), 3,63 (t, 2H), 0,99 – 0,85 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,98 min; *m/z* = 608 [M+H]⁺

Etapas 5: 5-(2-aminopiridin-4-il)-4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-2-carbonitrilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,135 g, 1,51 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (17 mg, 0,04 mmoles) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (tt, 1H), 7,11 (t, 2H), 6,54 – 6,43 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 4,77 (d, 2H).

LC/MS (método B): RT = 1,03 min; *m/z* = 378 [M+H]⁺

Ejemplo 158: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(2,6-diaminopiridin-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-2-carbonitrilo

Etapas 1: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(metilsulfanil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Empezando a partir de 4-cloro-2-(metilsulfanil)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO2007/104944) (0,411 g, 1,25 mmoles) y ácido (1,3-benzodioxol-5-il)borónico (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,462 g, 1,11 mmoles, 89%) como un aceite amarillo claro.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (dd, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,63 min; m/z = 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 *Etapa 2: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metanosulfonyl-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina*

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,462 g, 1,11 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 12**, se obtuvo el producto deseado (0,475 g, 1,06 mmoles, 95%) como un aceite naranja claro.

10 ^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método A): RT = 2,7 min; m/z = 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 *Etapa 3: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo*

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,260 g, 0,58 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 13**, se obtuvo el producto deseado (0,200 g, 0,51 mmoles, 87%) como un aceite oscuro.

LC/MS (método A): RT = 2,84 min; m/z = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 *Etapa 4: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-bromo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo*

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,200 g, 0,51 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 11**, se obtuvo el producto deseado (0,183 g, 0,386 mmoles, 76%) como un sólido amarillo claro.

25 ^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 0,97 – 0,89 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,59 min; m/z = 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 5: N-[6-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]carbamato de terc-butilo (Preparación 14)

Se disolvieron éster de *terc*-butilo del ácido (4-bromo-6-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-2-il)-carbámico (preparado siguiendo el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 543-548) (10 g, 25,27 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,5 eq), Pd(OAc)₂ (0,05 eq), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,05 eq) y KOAc (3 eq) en 1,4-dioxano (160 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C toda la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con 1,4-dioxano templado. El disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc y DCM como eluyente para proporcionar el producto (7,099 g, 16,3 mmoles, 63%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (brs, 2H), 7,92 (s, 2H), 1,54 (s, 18H), 1,34 (s, 12H).

Etapas 6: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(2,6-diaminopiridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2-carbonitrilo

Se aplicó el procedimiento descrito en la **Preparación 3** empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,183 g, 0,386 mmoles) y el compuesto obtenido en la Etapa 5 (1,1 eq). La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (2mL) y TFA (1,5 mL) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (8,4 mg, 0,022 mmoles, 6%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,21 (s, 4H).

LC/MS (método B): RT = 0,92 min; *m/z* = 372 [M+H]⁺

Los **Ejemplos 147-158** en la **Tabla 3** siguiente se prepararon por los métodos indicados en el **Procedimiento General VII-X** usando los ésteres boronato y aminas apropiados disponibles comercialmente. Los compuestos del **Ejemplo 148, 153, 157, 158** también se incluyen.

Tabla 3: datos de HRMS (TOF, ESI)

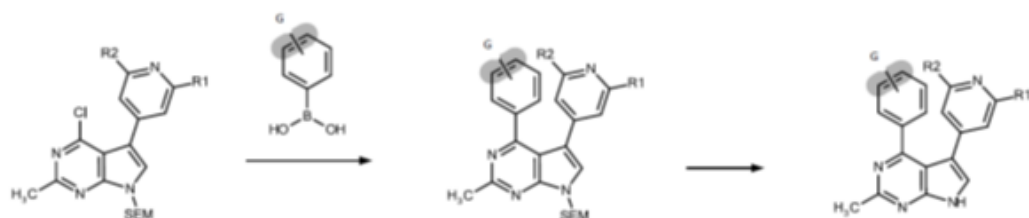
Ejemplo	Estructura	Fórmula Mol	Masa Exacta Calcd	m/z Encontrado	Aducto
147	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-ciclopropil- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆	392,1561	391,1494	[M - H] ⁻
148	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-etinil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₆	376,1248	375,1193	[M - H] ⁻
149	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-(prop-1-en-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆	392,1561	391,1479	[M - H] ⁻
150	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-(propan-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₆	394,1718	393,1650	[M - H] ⁻
151	5-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-etenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₆	378,1405	377,1342	[M - H] ⁻

152	5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(ciclopropiletinil)-N-(2,6-difluorobencil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C23 H18 F2 N6	416,1561	417,1618	[M - H] ⁺
153	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(ciclopropiletinil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C23 H17 N5 O2	395,1382	396,1383	[M - H] ⁺
154	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(ciclopropiletinil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C23 H18 N6 O2	410,1491	411,1546	[M - H] ⁺
155	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-etinil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C20 H14 N6 O2	370,1178	371,1182	[M - H] ⁺
156	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-etinil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H13 N5 O2	355,1069	356,1108	[M - H] ⁺

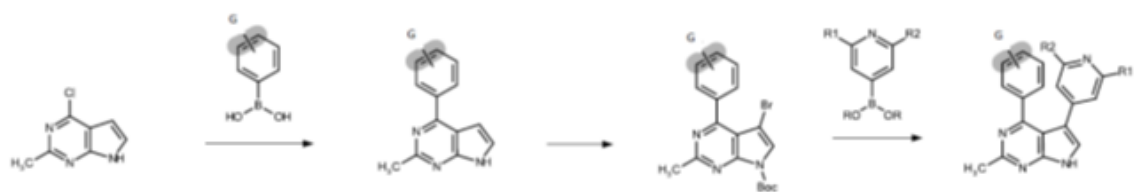
157	5-(2-aminopiridin-4-il)-4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-2-carbonitrilo	C19 H13 F2 N7	377,1200	378,1242	[M - H] ⁺
158	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-(2,6-diaminopiridin-4-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina-2-carbonitrilo	C19 H13 N7 O2	371,1131	370,1036	[M - H] ⁻

El **Ejemplo 150** se preparó a partir del **Ejemplo 149** usando el método descrito en la **Preparación 5**.

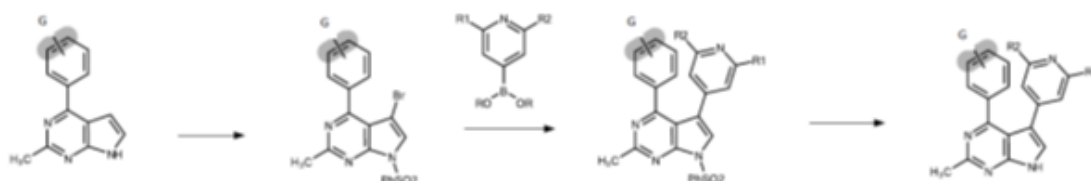
Procedimiento General XI



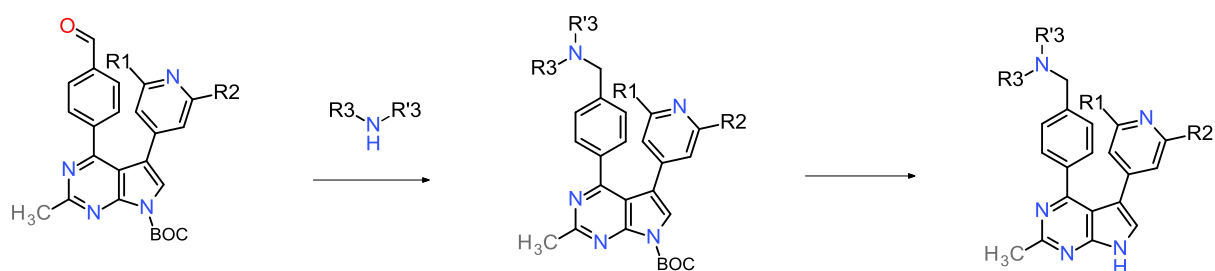
Procedimiento General XII



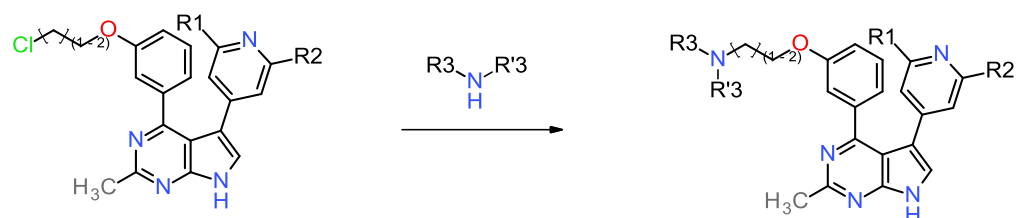
Procedimiento General XIII



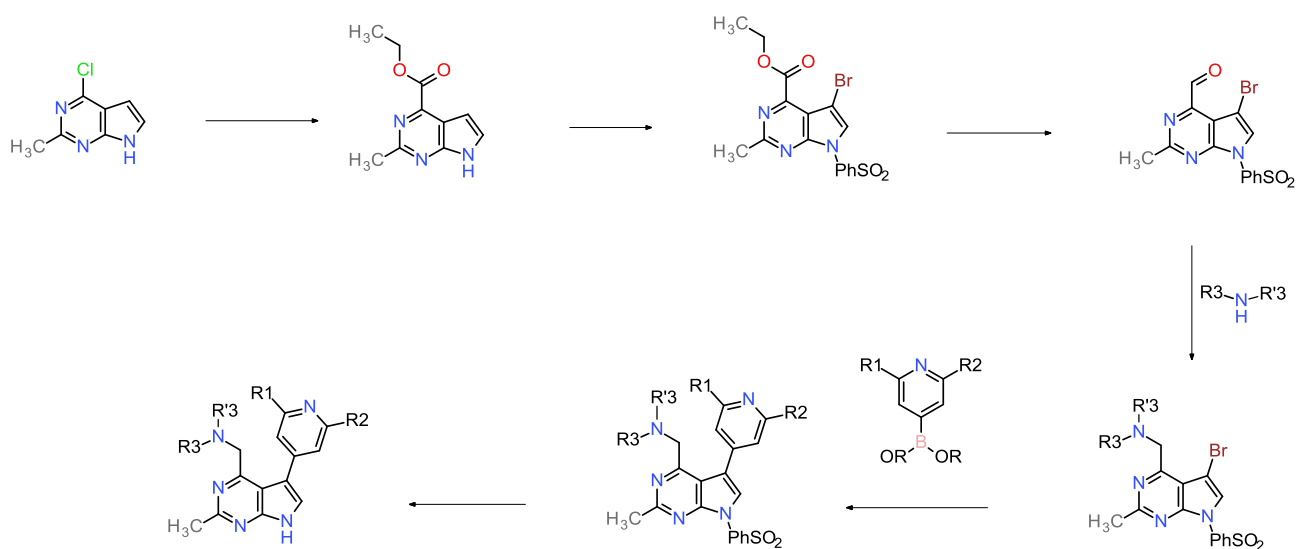
Procedimiento General XIV



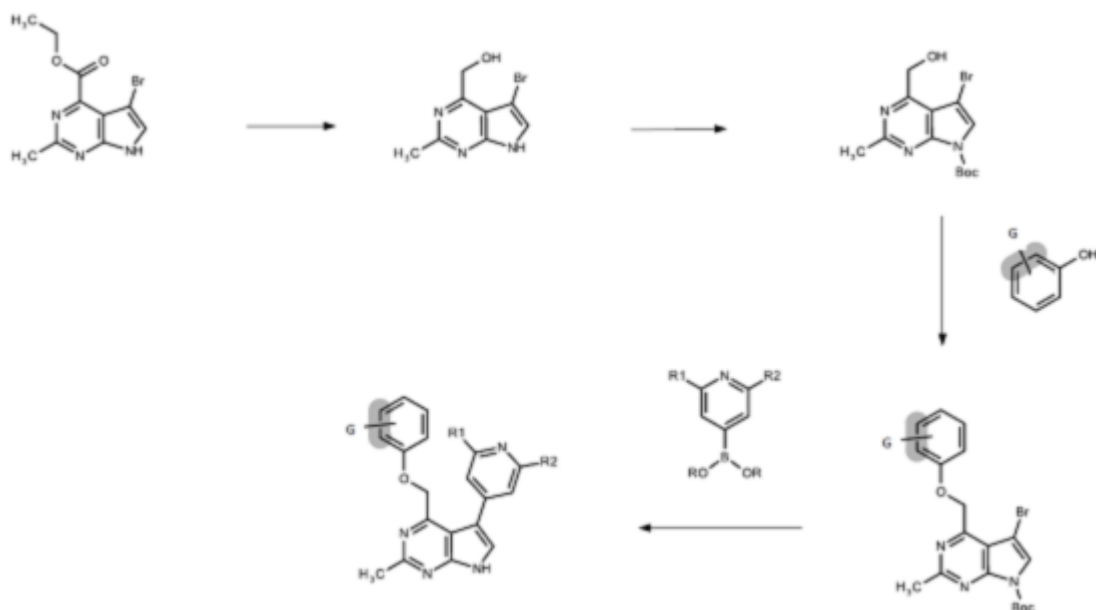
Procedimiento General XV



Procedimiento General XVI



Procedimiento General XVII



En los **Procedimientos Generales XI a XVII**:

- R_1 y R_2 son como se definen en la fórmula (I),

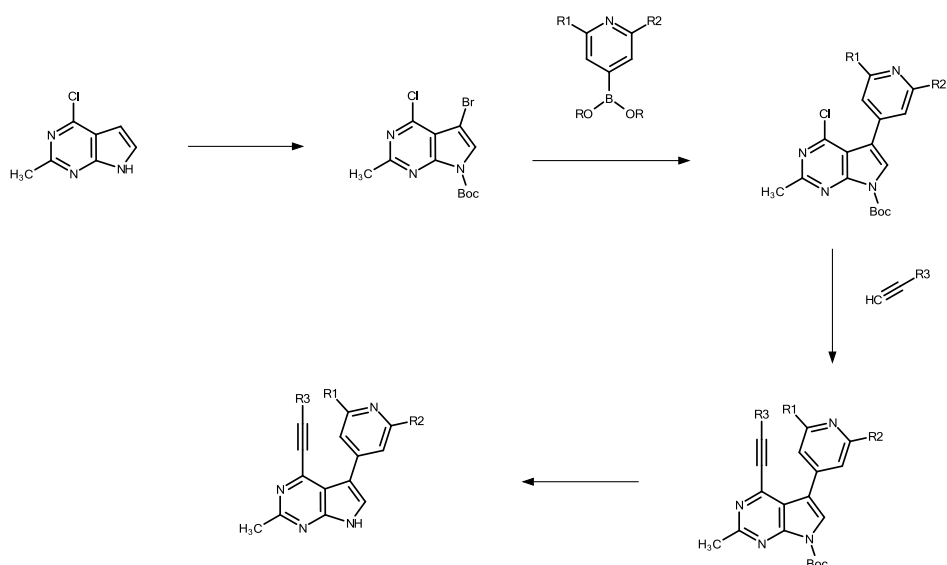
5 - R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, -alquilenio(C_0 - C_6)- Cy_1 , -alquilenio(C_0 - C_6)- Cy_1 - Cy_2 ,

-alquilenio(C_0 - C_6)- Cy_1 -O-alquilenio(C_1 - C_6)- Cy_2 , entendiéndose que Cy_1 y Cy_2 , independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

10 y R'_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1 - C_6) lineal o ramificado, o R_3 y R'_3 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo o un heteroarilo,

- G representa un grupo seleccionado de la lista de sustituyentes definida en la fórmula (I), entendiéndose que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 4 grupos G independientes.

Procedimiento General XVIII



en la que R_3 representa un hidrógeno, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo.

5 **Ejemplo 162:** 4-[4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Etapas 1: N-[4-[4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-il]carbamato de terc-butilo

Empezando a partir de *N*-[4-(4-cloro-2-metil-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (preparado siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 20**, *Etapas 1* usando *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo) (100 mg, 0,2 mmoles) y ácido (3-fluoro-5-metoxifenil)borónico (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (104 mg, 0,179 mmoles, 88%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,5 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,00 – 0,81 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,66 min; m/z = 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2: 4-[4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina (Preparación 15)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 1 (104 mg, 0,179 mmoles) en DCM (2 mL) se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (2 eq) gota a gota a 0 °C bajo N₂ y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. de NaHCO₃ (20 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en MeCN (2 mL), se añadió disolución de hidróxido de amoníaco (28% amoníaco en agua, 2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con dietil éter para proporcionar el producto (8,7 mg, 0,024 mmoles, 14%) como un polvo amarillo claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,89 (ddd, 1H), 6,81 (dt, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,20 – 6,14 (m, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,9 min; *m/z* = 350 [M+H]⁺

Ejemplo 164: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Etapa 1: 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 16)

Se disolvieron 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,511 g, 3,05 mmoles) y ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borónico (1,02 eq) en THF/agua (10:1, 10 mL) bajo N₂. Se añadieron carbonato de cesio (2 eq) y Pd(dppf)Cl₂ (10% en peso) y la mezcla resultante se desgasificó bajo N₂ durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (150 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el producto (0,88 g, 3,04 mmoles, 99%) como un sólido blanquecino.

LC/MS (método B): RT = 1,27 min; *m/z* = 290 [M+H]⁺

Etapa 2: 5-bromo-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo (Preparación 17)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,88 g, 3,04 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió NBS (1,1 eq) en partes a 0 °C bajo N₂ y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas (reacción monitorizada por LCMS). Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 eq), DMAP (0,01 eq) y trimetilamina (2 eq)

5 a la mezcla y se agitó toda la noche bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,681 g, 1,45 mmoles, 48%) como un aceite amarillo claro.

10 ¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,6 min; *m/z* = 470 [M+H]⁺

Etapa 3: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina (Preparación 18)

15 El compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,681 g, 1,45 mmoles) y N-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) se disolvieron en THF/agua (3:1, 20 mL) bajo N₂. Se añadieron carbonato de potasio (3 eq) y Pd(dtbpf)Cl₂ (10% en peso) y la mezcla resultante se desgasificó bajo N₂ durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C toda la noche bajo N₂, se enfrió hasta

20 temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL) y DCM (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el compuesto acoplado deseado. El compuesto se disolvió en disolución 2 M de HCl en MeOH (4 mL) y se calentó a 90 °C en un reactor microondas CEM durante

25 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se diluyó con 10% IPA en DCM (20 mL), se lavó con sat. ac. NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar, después de trituración con dietil éter, el producto (99 mg, 0,26 mmoles, 26%) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,07 (t, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,96 min; m/z = 382 $[M+H]^+$

Ejemplo 168: 4-{2-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-2-amina

Etapas 1: 7-(bencenosulfonil)-5-bromo-2-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (**Preparación 19**)

A una disolución de 2-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 164**, *Etapas* 1 usando ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico) (186 mg, 0,67 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió NBS (1,1 eq) a 0 °C bajo N₂ y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1,4 eq) y se agitó durante 5 minutos antes de añadir cloruro de bencenosulfonilo (1,1 eq) bajo N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (201 mg) como un aceite marrón. Se estimó que la pureza era aproximadamente 70% por LCMS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,57 min; m/z = 496 $[M+H]^+$

Etapas 2: 4-[7-(bencenosulfonil)-2-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la *Etapas* 1 (201 mg) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (106 mg, 0,177 mmoles, 26% en dos etapas) como un aceite amarillo.

LC/MS (método B): RT = 1,22 min; m/z = 510 $[M+H]^+$

Etapas 3: 4-{2-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-2-amina (**Preparación 20**)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (106 mg, 0,177 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadió K₂CO₃ (5 eq) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión se filtró, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar el producto (10 mg, 0,027 mmoles, 15%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,61 – 7,47 (m, 1H), 6,17 – 6,11 (m, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,94 min; *m/z* = 370 [M+H]⁺

Ejemplo 169: 4-(2-metil-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina

Etapa 1: 5-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}piridin-4-il)-2-metil-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 21**)

A una disolución de 5-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}piridin-4-il)-4-(4-formilfenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de *terc*-butilo (preparado siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 164** usando ácido (4-formilfenil)borónico) (200 mg, 0,38 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadió 1-metilpiperazina (2 eq) seguido de cianoborohidruro de sodio (1,5 eq) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó toda la noche. Después, se diluyó con disolución sat ac. de NaHCO₃ (10 mL) y DCM (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar el producto (86 mg, 0,14 mmoles, 37%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,5 – 2,2 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,67 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,26 min; *m/z* = 614 [M+H]⁺

Etapa 2: 4-(2-metil-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-amina (**Preparación 22**)

El compuesto obtenido en la Etapa 1 (86 mg, 0,14 mmoles) se disolvió en disolución 2 M de HCl en MeOH (4 mL) y se calentó a 80 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con dietil éter para proporcionar el producto (58 mg, 0,119 mmoles) como una sal de HCl.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 13,71 (brs, 1H), 13,23 (brs, 1H), 11,91 (brs, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,7 – 3,2 (m, 13H), 2,81 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,7 min; *m/z* = 414 [M+H]⁺

Ejemplo 174: 4-(2-metil-4-{3-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-7H-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-2-amina (*Preparación 23*)

A una disolución de 4-{4-[3-(3-cloropropoxi)fenil]-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il}piridin-2-amina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 168** usando 2-[3-(3-cloropropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (*US2007/0004675*)) (50 mg, 0,13 mmoles) en MeCN (2 mL) se añadió NaI (4 eq), K₂CO₃ (6 eq) y morfolina (4 eq). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor microondas CEM durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 10% MeOH en DCM (5 ml), se filtró a través de una columna separadora de fases y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar, después de trituración con MeCN, el producto (30 mg, 0,067 mmoles, 53%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,33 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (dt, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,91 (dd, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,55 (t, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,81 – 1,72 (m, 2H).

LC/MS (método B): RT = 0,617 min; *m/z* = 445 [M+H]⁺

Ejemplo 178: 4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il]piridin-2-amina

*Etapa 1: 2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-4-carboxilato de etilo (*Preparación 24*)*

Se combinaron 4-cloro-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (4 g, 23,87 mmoles), acetato de sodio (2 eq), Pd(OAc)₂ (0,07 eq) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,07 eq) en etanol (140 mL) en una botella de reacción Parr bajo N₂. El sistema se purgó tres veces con monóxido de carbono y se presurizó a 28 psi. El reactor se calentó hasta 70 °C y se agitó
5 toda la noche en un aparato hidrogenador agitador Parr. El reactor se enfrió hasta temperatura ambiente, el monóxido de carbono se eliminó por vacío y la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró con agua y dietil éter para proporcionar el producto (3,811 g, 18,58 mmoles, 78%) como un sólido marrón claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,43 (q, 2H),
10 2,71 (s, 3H), 1,39 (t, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,92 min; *m/z* = 206 [M+H]⁺

Etapa 2: 7-(bencenosulfonyl)-5-bromo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina -4-carboxilato de etilo

15 Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (1,83 g, 3,8 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 19**, se obtuvo el producto deseado (1,63 g, 3,8 mmoles, 60%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,25 – 8,17 (m, 2H), 7,85 – 7,74 (m, 1H),
7,74 – 7,64 (m, 2H), 4,44 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

20 LC/MS (método B): RT = 1,41 min; *m/z* = 423 [M+H]⁺

Etapa 3: 7-(bencenosulfonyl)-5-bromo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina -4-carbaldehído (Preparación 25)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,5 g, 1,18 mmoles) en THF (13 mL) se añadió DIBAL (1M en disolución de THF, 3 eq) a -78°C bajo N₂. La mezcla de
25 reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Enfriada hasta -78 °C, la mezcla se paró con agua (1 mL) y disolución 2N de NaOH (0,5 mL) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió MgSO₄ a la mezcla, se filtró a través de un tapón de celite y se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto (1,2 g, >100%). El compuesto se usó sin más
30 purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,31 min; m/z = 413, $[M+H]^+$ no encontrado

Etapas 4: 1- $\{[7-(bencenosulfonyl)-5-bromo-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]metil\}$ -2,3-dihidro-1H-indol

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (1,2 g) e indolina (1,2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 21**, se obtuvo el producto deseado (0,193 g, 0,399 mmoles, 34% durante dos etapas) como un sólido blanco.

LC/MS (método B): RT = 1,57 min; m/z = 482 $[M+H]^+$

Etapas 5: 4- $\{[7-(bencenosulfonyl)-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina$

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,193 g, 0,399 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,133 g, 0,267 mmoles, 67%) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 – 8,20 (m, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,50 (td, 1H), 6,09 – 5,99 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,69 (d, 5H).

LC/MS (método B): RT = 1,16 min; m/z = 497 $[M+H]^+$

Etapas 6: 4- $\{[4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilmetil)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]piridin-2-amina$

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 5 (0,133 g, 0,267 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 20**, se obtuvo el producto (41 mg, 0,114 mmoles, 43%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,81 (td, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,64 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,89 min; m/z = 357 $[M+H]^+$

Ejemplo 193: 4-(2-metil-4- $\{[2-(trifluorometil)fenoxi]metil\}$ -7H-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-5-il)piridin-2-amina

*Etapas 1: {5-bromo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il}metanol (**Preparación 26**)*

A una disolución de 5-bromo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato de etilo (preparado siguiendo el procedimiento descrito en el **Ejemplo 153**, *Etapas 4* empezando a partir de 2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-carboxilato de etilo (**Preparación 24**))
5 (0,500 g, 1,76 mmoles) en THF (10 mL) se añadió LiBH₄ (2 eq) por partes a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. de NaHCO₃ (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y
10 DCM como eluyente para proporcionar el producto (0,237 g, 0,98 mmoles, 56%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,96 (d, 2H), 2,65 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,51 min; *m/z* = 243 [M+H]⁺

15 *Etapas 2: 5-bromo-4-(hidroximetil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo*

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,237 g, 0,98 mmoles) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 eq), DMAP (0,01 eq) y trimetilamina (2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 17**. El producto deseado (0,345 g, >100%) se
20 obtuvo como un sólido blanco. Se estimó que la pureza era aproximadamente 70% por LC-MS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,23 min; *m/z* = 342 [M+H]⁺

Etapas 3: 5-bromo-2-metil-4-{[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo

25 Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,345 g) y 2-(trifluorometil)fenol (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 6**, se obtuvo el producto deseado (0,63 g, >100%) como un aceite amarillo. Se estimó que la pureza era aproximadamente 45% por LC-MS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,58 min; *m/z* = 485 [M+H]⁺

Etapas 4: 5-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)piridin-4-il)-2-metil-4-[[2-(trifluorometil)fenoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,63 g) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 18**, se obtuvo el producto deseado (62 mg, 0,155 mmol) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,51 (t, 1H), 5,75 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,99 min; *m/z* = 400 [M+H]⁺

Ejemplo 198: 4-[4-(ciclopropiletinil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2-amina

Etapas 1: 5-bromo-4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo

Empezando a partir de 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (10,53 g, 59,67 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 17**, se obtuvo el producto (14,43 g, 41,63 mmoles, 93%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Etapas 2: 5-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)piridin-4-il)-4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (1 g, 2,89 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (1,059 g, 2,3 mmoles, 80%) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

LC/MS (método B): RT = 1,49 min; *m/z* = 460 [M+H]⁺

Etapas 3: 5-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)piridin-4-il)-4-(ciclopropiletinil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 27**)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (100 mg, 0,22 mmoles) en Et₃N (4 ml) y THF (1 mL) se añadió etinilciclopropano (3 eq) y CuI (0,3 eq) a temperatura ambiente. La disolución se purgó con N₂ durante 5 minutos antes de añadir Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas en un reactor microondas CEM. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar el producto (70 mg, 0,143 mmoles, 66%) como un sólido blanco. LC/MS (método B): RT = 1,51 min; *m/z* = 490 [M+H]⁺

Etapa 4: 4-[4-(ciclopropiletinil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]piridina-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (70 mg, 0,143 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (32 mg, 0,11 mmoles, 77%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (t, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,50 (tt, 1H), 0,85 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

LC/MS (método B): RT = 0,76 min; *m/z* = 290 [M+H]⁺

Los **Ejemplos 159-204** en la **Tabla 4** siguiente se prepararon por los métodos indicados en el **Procedimiento General XI-XVIII** usando los éster boronato, alcohol, aminas y etinilo apropiados disponibles comercialmente. Los compuestos del **Ejemplo 162, 164, 168, 169, 174, 178, 193, 198** también se incluyen.

Tabla 4: datos de HRMS (TOF, ESI)

Ejemplo	Estructura	Fórmula Mol	Masa Exacta Calcd	m/z Encontrado	Aducto
159	4-{2-metil-4-[(E)-2-fenileténil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C ₂₀ H ₁₇ N ₅	327,1484	328,1564	[M - H] ⁺

160	4-[2-metil-4-(2-feniletile)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H19 N5	329,1640	328,1574	[M - H] ⁻
161	4-[4-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H16 N6	340,1436	341,1519	[M - H] ⁺
162	4-[4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H16 F N5 O	349,1339	348,1269	[M - H] ⁻
163	4-(2-metil-4-fenil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H15 N5	301,1327	302,1396	[M - H] ⁺
164	4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H13 F2 N5 O2	381,1037	380,0972	[M - H] ⁻

165	4-{2-metil-4-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C23 H24 N6	384,2062	385,2135	[M - H] ⁺
166	4-{4-[(2,6-difluorofenossi)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C19 H15 F2 N5 O	367,1245	366,1172	[M - H] ⁻
167	4-[4-(3-metoxifenil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H17 N5 O	331,1433	330,1369	[M - H] ⁻
168	4-{2-metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C19 H14 F3 N5	369,1201	368,1140	[M - H] ⁻
169	4-(2-metil-4-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C24 H27 N7	413,2328	412,2268	[M - H] ⁻

170	4-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C17 H13 F N6	320,1186	319,1112	[M - H] ⁻
171	4-{2-metil-4-[3-(pirrolidin-1-il)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C22 H22 N6	370,1906	369,1839	[M - H] ⁻
172	4-[4-(4-etoxifenil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H19 N5 O	345,1590	346,1656	[M+H] ⁺
173	4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H17 N5 O2	359,1382	360,1440	[M+H] ⁺
174	4-(2-metil-4-{3-[3-(morfolin-4-il)propoxi]fenil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C25 H28 N6 O2	444,2274	445,2250	[M+H] ⁺

175	4-[5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il]-2-fluorobenzonitrilo	C19 H13 F N6	344,1186	343,1119	[M + H] ⁺
176	4-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C17 H18 F2 N6	344,1561	343,1486	[M + H] ⁺
177	4-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C18 H20 F2 N6	358,1718	357,1622	[M + H] ⁺
178	4-[4-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-1-ilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C21 H20 N6	356,1749	355,1683	[M + H] ⁺
179	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H15 N5 O2	345,1226	344,1127	[M + H] ⁺

180	4-[4-(3,5-difluorofenil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C18 H13 F2 N5	337,1139	336,1057	[M + H] ⁺
181	4-{2-metil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C19 H14 F3 N5 O	385,1150	384,1086	[M + H] ⁺
182	4-[4-(1-benzotiofen-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H15 N5 S	357,1048	356,0969	[M + H] ⁺
183	4-[4-(1-benzofuran-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H15 N5 O	341,1277	340,1217	[M + H] ⁺
184	4-[2-metil-4-(5-metil-1-benzotiofen-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C21 H17 N5 S	371,1205	372,1210	[M+H] ⁺

185	4-[4-(7-cloro-1-benzotiofen-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C20 H14 Cl N5 S	391,0658	392,0712	[M+H] ⁺
186	4-[2-metil-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C21 H18 N6	354,1593	353,1534	[M + H] ⁻
187	4-[4-(3,4-dihidronaftalen-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C22 H19 N5	353,1640	352,1583	[M + H] ⁻
188	4-[2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C22 H21 N5	355,1797	354,1732	[M + H] ⁻
189	4-{2-metil-4-[(2 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C22 H21 N5	355,1797	354,1716	[M + H] ⁻

190	4-{2-metil-4-[(2 <i>R</i>)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C22 H21 N5	355,1797	354,1728	[M + H] ⁺
191	4-[4-(7-fluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C19 H14 F N5 O2	363,1132	362,1022	[M + H] ⁺
192	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C19 H16 N6 O2	360,1335	361,1420	[M+H] ⁺
193	4-(2-metil-4-{[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C20 H16 F3 N5 O	399,1307	398,1246	[M + H] ⁺
194	4-{4-[(2-fluorofenil)etnil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C20 H14 F N5	343,1233	342,1116	[M + H] ⁺

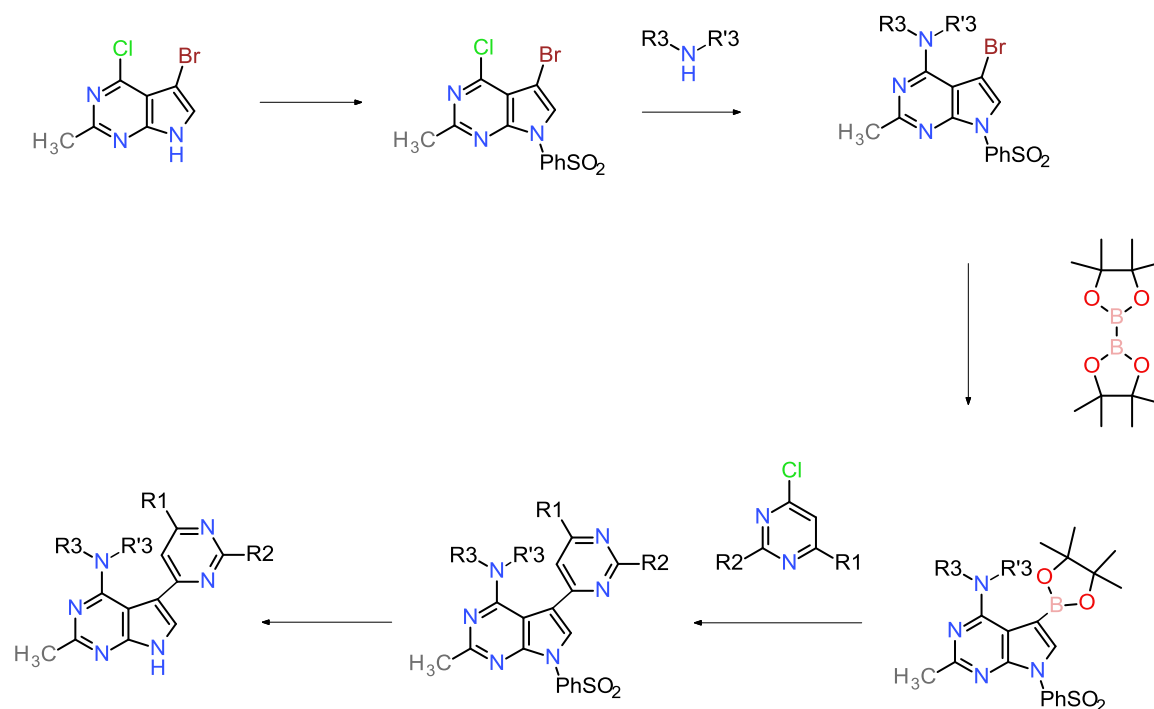
195	4-[2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C22 H21 N5	355,1797	356,1805	[M+H] ⁺
196	4-[4-(ciclopropiletinil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridina-2,6-diamina	C17 H16 N6	304,1436	305,1458	[M+H] ⁺
197	4-{4-[(2-metoxifenil)etinil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C21 H17 N5 O	355,1433	356,1442	[M+H] ⁺
198	4-[4-(ciclopropiletinil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]piridin-2-amina	C17 H15 N5	289,1327	288,1228	[M + H] ⁺
199	4-(2-metil-4-{3-[3-(piperidin-1-il)propoxi]fenil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C26 H30 N6 O	442,2481	443,2474	[M+H] ⁺

200	4-(2-metil-4-{3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C26 H31 N7 O	457,2590	456,2477	[M + H] ⁺
201	4-{4-[3-(2-cloroetoxi)fenil]-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il}piridin-2-amina	C20 H18 Cl N5 O	379,1200	378,1140	[M + H] ⁺
202	4-(2-metil-4-{3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C24 H26 N6 O	414,2168	415,2165	[M+H] ⁺
203	4-(4-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C22 H24 N6 O	388,2012	389,1996	[M+H] ⁺
204	4-(2-metil-4-{3-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il)piridin-2-amina	C24 H26 N6 O2	430,2117	431,2096	[M+H] ⁺

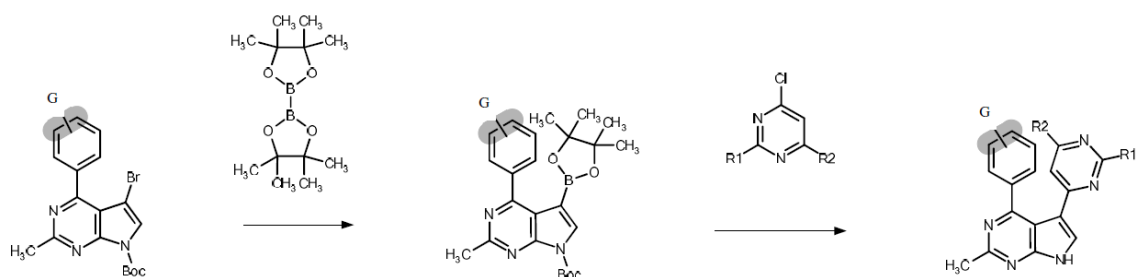
El **Ejemplo 160** se preparó a partir del **Ejemplo 159** usando el método descrito en la **Preparación 5**. El **Ejemplo 188** se preparó a partir del **Ejemplo 187** usando el método descrito en la **Preparación 5**. El **Ejemplo 189 y 190** se prepararon a partir del **Ejemplo 188** por HPLC preparativa con una fase estacionaria quiral. El **Ejemplo 191** se preparó a partir de 2-(7-fluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

preparado a partir de 6-bromo-4-fluoro-1,3-benzodioxol siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 14**. ^1H RMN (399 MHz, Cloroformo-d) δ 7,18 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

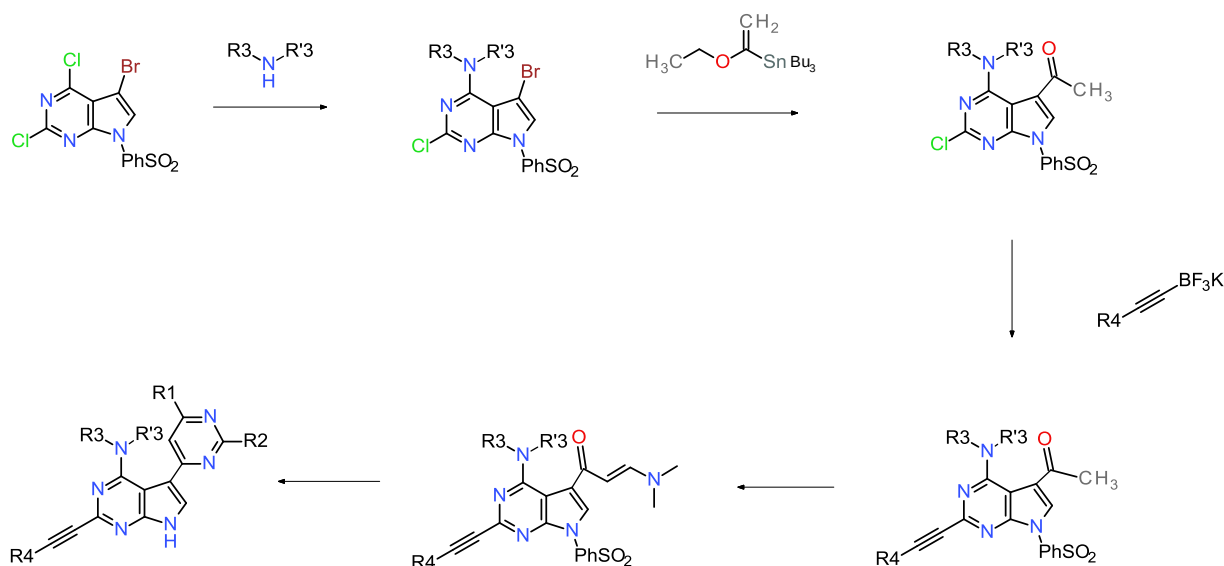
Procedimiento General XIX



Procedimiento General XX



Procedimiento General XXI



En los **Procedimientos Generales XIX, XX y XXI:**

- R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula (I),

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
-alquileno(C₀-C₆)-Cy₁, -alquileno(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂,

5 -alquileno(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquileno(C₁-C₆)-Cy₂, entendiéndose que Cy₁ y Cy₂,
independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo
heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

y R'₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

o R₃ y R'₃ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo o un
10 heteroarilo,

- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un
grupo cicloalquilo,

- G representa un grupo seleccionado de la lista de sustituyentes definida en la fórmula (I),
entendiéndose que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 4 grupos G independientes.

Ejemplo 206: 5-(2-aminopirimidin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapas 1: 7-(bencenosulfonil)-5-bromo-4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir de 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 4,06 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 19**, se obtuvo el producto deseado (1,264 g, 3,27 mmoles, 81%) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,46 min; m/z = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2: 7-(bencenosulfonil)-5-bromo-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (1,2 g, 3,10 mmoles) y (2,6-difluorofenil)metanamina (2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**, se obtuvo el producto deseado (1,410 g, 2,86 mmoles, 92%) como un sólido blanco.

LC/MS (método B): RT = 1,52 min; m/z = 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 3: 7-(bencenosulfonil)-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 28)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (1 g, 2,03 mmoles) en THF (5 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,2 eq), KOAc (3 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10% en peso). La mezcla resultante se desgasificó bajo N_2 durante 5 minutos antes de calentarla a 140 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto deseado (0,675 g, 1,25 mmoles, 62%) como un sólido blanco.

LC/MS (método B): RT = 1,63 min; m/z = 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 4: 5-(2-aminopirimidin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7-(bencenosulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,915 g, 1,69 mmoles) y 4-cloropirimidin-2-amina (1,5 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto (0,551 g, 1,08 mmoles, 64%) como un sólido marrón claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (t, 2H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,70 (s, 2H), 4,90 (d, 2H), 2,38 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,41 min; *m/z* = 508 [M+H]⁺

Etapa 5: 5-(2-aminopirimidin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,551 g, 1,08 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 20**, se obtuvo el producto deseado (0,159 g, 0,432 mmoles, 40%) como un sólido naranja claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (q, 2H), 6,35 (s, 2H), 4,91 (d, 2H), 2,36 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,96 min; *m/z* = 368 [M+H]⁺

Ejemplo 208: *5-(2-aminopirimidin-4-il)-N-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina*

Etapa 1: 7-(bencenosulfonil)-5-bromo-4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Empezando a partir de 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 4,06 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 19**, se obtuvo el producto deseado (1,264 g, 3,27 mmoles, 81%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,46 min; *m/z* = 387 [M+H]⁺

Etapa 2: 7-(bencenosulfonil)-N-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-5-bromo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,5 g, 1,29 mmoles) y 1,3-benzodioxol-4-ilmetanamina (2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**, se obtuvo el producto deseado (0,562 g, 1,12 mmoles, 87%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 – 8,11 (m, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,66 (dd, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 3H), 6,03 (s, 2H), 4,69 (d, 2H), 2,41 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,52 min; *m/z* = 501 [M+H]⁺

Etapa 3: 7-(bencenosulfonil)-N-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-2-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 28)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,25 g, 0,5 mmoles) en THF (5 mL) se añadió bis(pinacolato)diboro (1,2 eq), KOAc (3 eq) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10% en peso). La mezcla resultante se desgasificó bajo N₂ durante 5 minutos antes de calentarla a 140 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,227 g, 0,414 mmoles, 83%) como un sólido blanco.

LC/MS (método B): RT = 1,61 min; *m/z* = 549 [M+H]⁺

Etapa 4: 4-[7-(bencenosulfonil)-4-[(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)amino]-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (227 mg, 0,414 mmoles) y 4-cloropirimidin-2-amina (1,5 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (85 mg, 0,165 mmoles, 40%) como un sólido marrón claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 2H), 8,26 – 8,17 (m, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,54 (s, 2H), 6,80 – 6,63 (m, 3H), 6,51 (t, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 2,44 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,44 min; *m/z* = 549 [M+H]⁺

Etapa 5: 5-(2-aminopirimidin-4-il)-N-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (85 mg, 0,165 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 20**, se obtuvo el producto deseado (25 mg, 0,066 mmoles, 40%) como un sólido naranja claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 10,55 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 3H), 6,22 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 4,81 (d, 2H), 2,37 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 0,935 min; *m/z* = 376 [M+H]⁺

Ejemplo 210: *4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina*

Etapa 1: 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo

Empezando a partir de 5-bromo-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-carboxilato de terc-butilo (véase el **Ejemplo 164**, Etapa 2) (240 mg, 0,51 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 28**, se obtuvo el producto deseado (75 mg, 0,145 mmoles, 28%) como un sólido blanco.

LC/MS (método B): RT = 1,62 min; *m/z* = 516 [M+H]⁺

Etapa 2: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (75 mg, 0,145 mmoles) y 4-cloropirimidin-2-amina (1,5 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 18**, se obtuvo el producto deseado (7 mg, 0,018 mmoles, 13%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,01 – 7,92 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,10 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,02 min; *m/z* = 383 [M+H]⁺

Ejemplo 211: 4-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-etinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina

Etapas 1: 2-[7-(bencenosulfonyl)-5-bromo-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

5 Empezando a partir de 7-(bencenosulfonyl)-5-bromo-2,4-dicloro-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO2007/042299) (0,875 g, 2,15 mmoles) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,5 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 8**, se obtuvo el producto deseado (1,044 g) como un sólido amarillo claro (pureza aproximadamente 80% por LC-MS). El compuesto
10 se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,69 min; m/z = 505 [M+H]

Etapas 2: 1-[7-(bencenosulfonyl)-2-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]etan-1-ona (Preparación 29)

El compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,52 g, 1,03 mmoles), LiCl (2,5 eq),
15 tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 eq) y tributil(1-etoxivinil)estaño (1,2 eq) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 mL) bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C toda la noche bajo N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió disolución 2N de HCl (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. ac. de NaHCO₃
20 (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (0,448 g). Pureza aproximadamente 70% por LC-MS. El compuesto se usó sin más purificación.

LC/MS (método B): RT = 1,55 min; m/z = 467 [M+H]⁺

25 *Etapas 3: terc-butildimetil[2-(trifluoroboranyl)etinil]silano potasio (Preparación 30)*

A una disolución de terc-butildimetil[2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etinil]silano (0,973 g, 3,65 mmoles) en acetona (15 mL) se añadió una disolución de bifluoruro de potasio (4 eq) en agua (5mL) a 0 °C y la suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trituró

con acetona templada para proporcionar el producto (0,705 g, 2,86 mmoles) como un sólido blanco que se usó sin más purificación.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 0,89 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 4: 1-[7-(bencenosulfonil)-2-[2-(terc-butildimetilsilil)etnil]-4-(1,2,3,4-tetra

hidroisoquinolin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etan-1-ona
Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,400 g, 0,86 mmoles) y *terc*-butildimetil[2-(trifluoroboranyl)etnil]silano potasio (1,78 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 10**, se obtuvo el producto deseado (0,220 g, 0,35 mmoles, 45%) como un aceite amarillo.

LC/MS (método B): RT = 1,75 min; m/z = 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 5: 1-[7-(bencenosulfonil)-2-[2-(terc-butildimetilsilil)etnil]-4-(1,2,3,4-tetra

hidroisoquinolin-2-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona
(Preparación 31)

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,220 g, 0,35 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (6 eq) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando EtOAc e isohexano como eluyente para proporcionar el producto (84 mg, 0,134 mmoles, 35%) como un aceite amarillo.

LC/MS (método B): RT = 1,69 min; m/z = 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 6: 4-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina **(Preparación 32)**

A una disolución del compuesto obtenido en la Etapa 5 (84 mg, 0,134 mmoles) en THF (3 mL) se añadió TBAF (1M en disolución de THF, 1,1 eq) a 0°C bajo N_2 . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con disolución sat. ac. de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en butan-1-ol (3 mL), se añadieron carbonato de guanidina (1,5 eq) y metóxido de sodio (4 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C en

un reactor microondas CEM durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y DCM (10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna en gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en DCM seguido de HPLC preparativa a pH = 4 para rendir el producto (1,4 mg, 0,004 mmoles, 3%) como un sólido amarillo.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 3H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,64 (t, 2H), 2,76 (t, 2H).

LC/MS (método B): RT = 1,13 min; *m/z* = 368 [M+H]⁺

- 10 Los **Ejemplos 205-212** en la **Tabla 5** siguiente se prepararon por los métodos indicados en el **Procedimiento General XIX, XXI** usando los éster boronato, aminos y etinilo apropiados disponibles comercialmente. Los compuestos del **Ejemplo 208, 210, 211** también se incluyen.

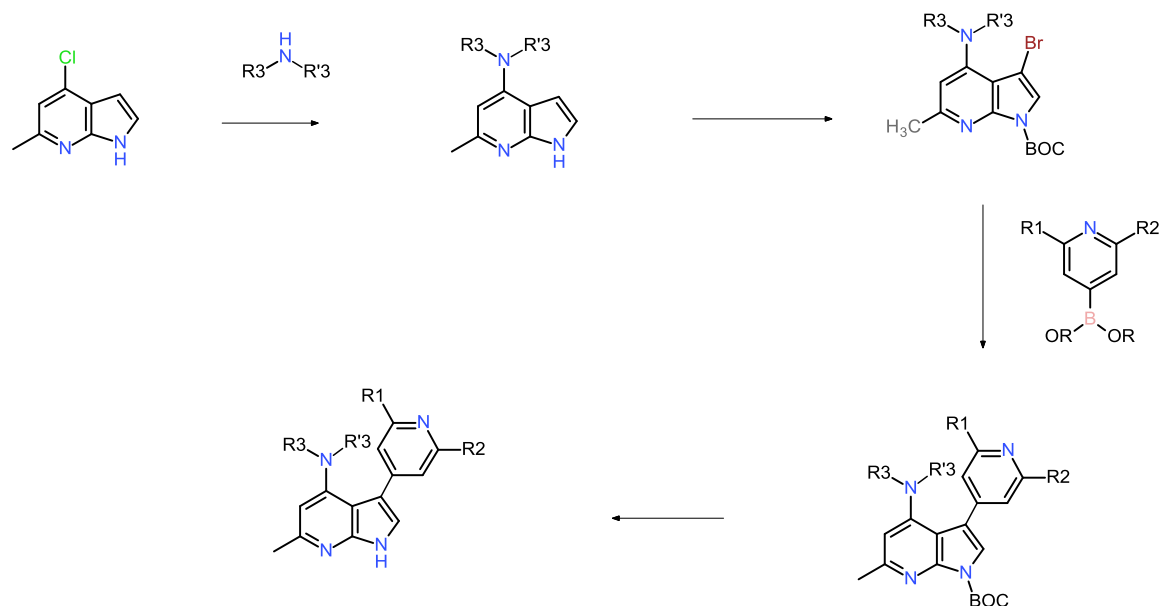
Tabla 5: datos de HRMS (TOF, ESI)

Ejemplo	Estructura	Fórmula Mol	Masa Exacta Calcd	m/z Encontrado	Aducto
205	5-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₇	381,1513	382,1569	[M+H] ⁺
206	5-(2-aminopirimidin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₇	367,1357	368,1413	[M+H] ⁺

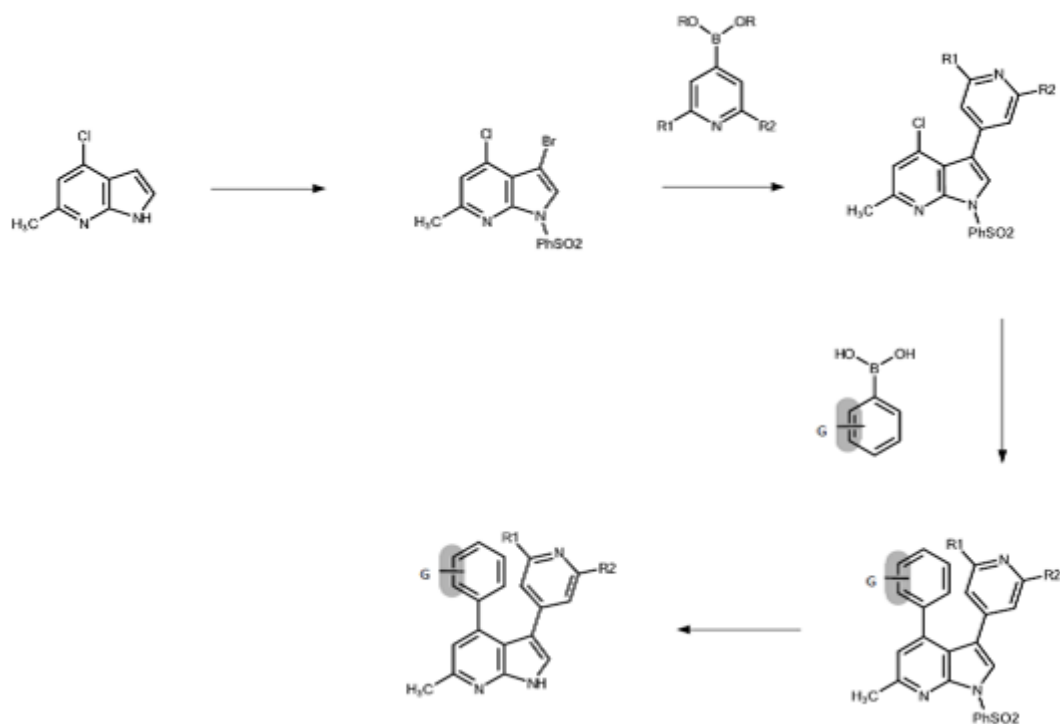
207	4-[4-(1-benzotiofen-2-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina	C19 H14 N6 S	358,1001	359,1020	[M+H] ⁺
208	5-(2-aminopirimidin-4-il)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina	C19 H17 N7 O2	375,1444	374,1375	[M + H] ⁺
209	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina	C18 H14 N6 O2	346,1178	347,1190	[M+H] ⁺
210	4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina	C18 H12 F2 N6 O2	382,0990	381,0912	[M + H] ⁺
211	4-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)-2-etinil-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-il]pirimidin-2-amina	C21 H17 N7	367,1545	366,1442	[M + H] ⁺

212	5-(6-aminopirimidin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	C18 H15 F2 N7	367,1357	368,1376	[M+H] ⁺
-----	--	---------------	----------	----------	--------------------

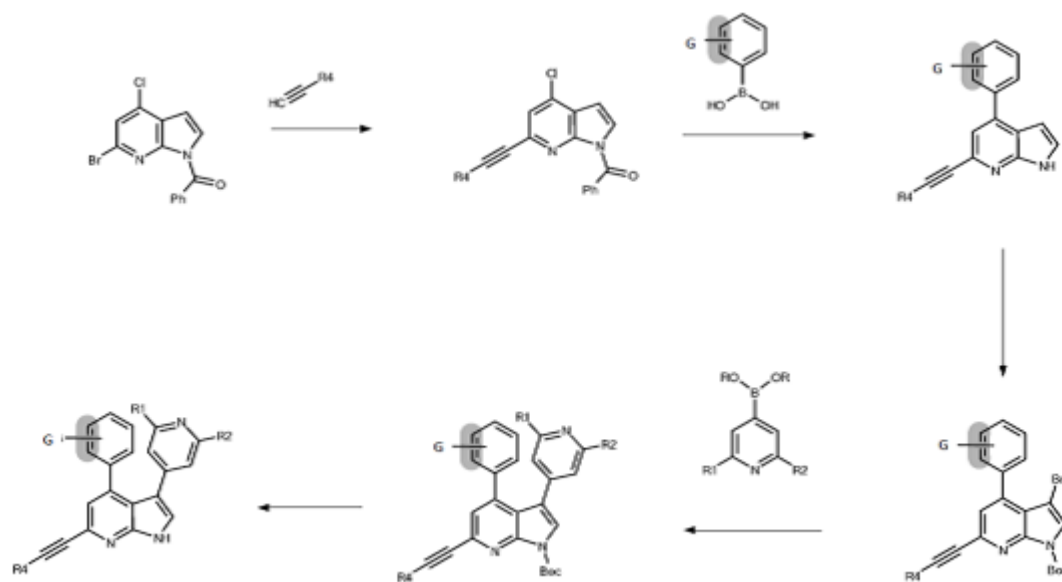
Procedimiento General XXII



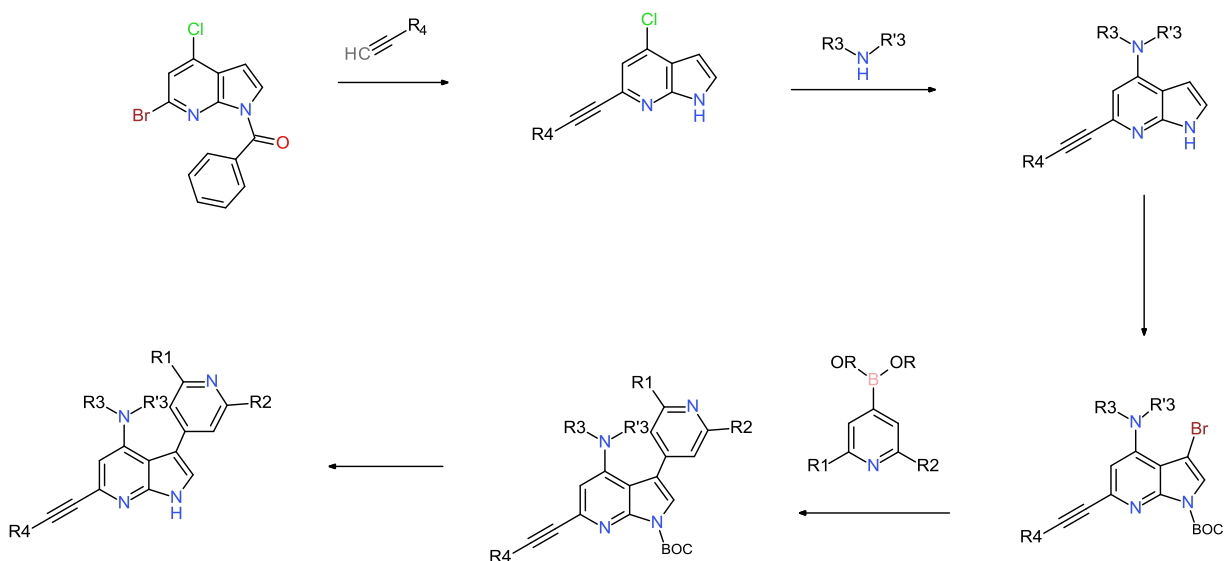
Procedimiento General XXIII



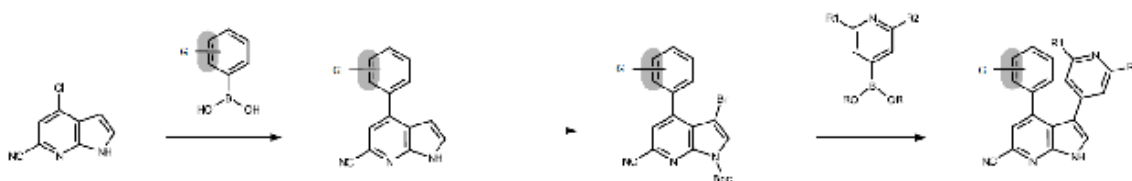
Procedimiento General XXIV



Procedimiento General XXV



Procedimiento General XXVI



En los **Procedimientos Generales XXII a XXIV**:

- 5 - R₁ y R₂ son como se definen en la fórmula (I),
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
-alquileno(C₀-C₆)-Cy₁, -alquileno(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂,
-alquileno(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquileno(C₁-C₆)-Cy₂, entendiéndose que Cy₁ y Cy₂,
10 independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo
heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,
y R'₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
o R₃ y R'₃ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo o un
heteroarilo,
- R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado o un
15 grupo cicloalquilo,

- G representa un grupo seleccionado de la lista de sustituyentes definida en la fórmula (I), entendiéndose que el fenilo puede estar sustituido con de 1 a 4 grupos G independientes.

Ejemplo 213: 3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

5 Etapa 1: N-[(2,6-difluorofenil)metil]-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina
(Preparación 33)

A una disolución de 4-cloro-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g, 3 mmoles) en MeCN (15 mL) se añadió 2,6-difluorobencilamina (2 eq) y pTSA.H₂O (2 eq) bajo N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor microondas
10 CEM durante 4 horas. La mezcla se diluyó con disolución sat. ac. de NaHCO₃ (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar el producto (0,521 g, 1,90 mmoles, 63%) como un sólido amarillo.

15 ¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,43 (tt, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 2,35 (s, 3H).

LC/MS (método A): RT = 1,82 min; m/z = 274 [M+H]⁺

Etapa 2: 3-bromo-4-[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-6-metil-1H-pirrolo
[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

20 Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,415 g, 1,51 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 17**, se obtuvo el producto deseado (0,280 g, 0,61 mmoles, 40%) como un sólido.

¹H RMN (399 MHz, Cloroformo-d) δ 7,36 (s, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 1H), 6,95 (t, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,65 (s, 10H).

25 LC/MS (método A): RT = 2,53 min; m/z = 452 [M+H]⁺

Etapa 3: 3-(2-aminopiridin-4-il)-4-[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-6-metil
-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,280 g, 0,61 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,4 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,154 g, 0,33 mmoles, 53%) como un sólido blanquecino.

5 LC/MS (método B): RT = 0,99 min; m/z = 466 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-(2-aminopiridin-4-il)-N-(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,154 g, 0,33 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto (0,110 g, 0,30 mmoles, 91%) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,42 (tt, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 3H), 6,51 – 6,43 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,23 (t, 1H), 4,49 (d, 2H), 2,39 (s, 3H).

LC/MS (método A): RT = 1,58 min; m/z 366 $[M+H]^+$

15 **Ejemplo 214: 4-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-amina**

Etapa 1: 1-(bencenosulfonyl)-3-bromo-4-cloro-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Empezando a partir de 4-cloro-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,713 g, 4,27 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 19**, se obtuvo el producto deseado (0,493 g, 1,28 mmoles, 30%) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 – 8,13 (m, 3H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 2,56 (s, 3H).

LC/MS (método B): RT = 1,52 min; m/z = 386 $[M+H]^+$

25 *Etapa 2: 4-[1-(bencenosulfonyl)-4-cloro-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-amina*

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,493 g, 1,28 mmoles) y 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,4 eq) siguiendo el procedimiento

descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,200 g, 0,501 mmoles, 39%) como un sólido amarillo claro.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 – 8,17 (m, 2H), 8,00 – 7,91 (m, 2H), 7,81 – 7,63 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

5 LC/MS (método B): RT = 1,13 min; m/z = 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 3: 4-[1-(bencenosulfonil)-4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,133 g, 0,33 mmoles) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto (97 mg, 0,211 mmoles, 63%) como un sólido marrón claro.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 2H), 8,19 (t, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,62 – 7,44 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

15 LC/MS (método B): RT = 1,1 min; m/z = 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 4: 4-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (97 mg, 0,211 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 20**, se obtuvo el producto deseado (20 mg, 0,06 mmoles, 30%) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

LC/MS (método A): RT = 1,67 min; m/z = 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 215: 4-[6-(ciclopropiletinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-amina

25 *Etapas 1:* 1-benzoil-4-cloro-6-(ciclopropiletinil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Empezando a partir de 1-benzoil-6-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO2009/087225) (1,12 g, 3,72 mmoles) y

etinilciclopropano (3 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 27**, se obtuvo el producto deseado (1,053 g, 3,28 mmoles, 88%) como un sólido marrón claro.

LC/MS (método B): RT = 1,52 min; m/z = 321 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(ciclopropiletinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,5 g, 1,56 mmoles) y ácido (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)borónico (1,2 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,234 g, 0,74 mmoles, 47%) como un sólido marrón.

LC/MS (método B): RT = 1,35 min; m/z = 316 $[M+H]^+$

Etapa 3: 3-bromo-6-(ciclopropiletinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,234 g, 0,74 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 17**, se obtuvo el producto deseado (0,326 g, 0,658 mmoles, 89%) como un sólido amarillo claro.

LC/MS (método B): RT = 1,7 min; m/z = 497 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-4-il)-6-(ciclopropiletinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,326 g, 0,658 mmoles) y N-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,211 g, 0,347 mmoles, 53%) como un sólido amarillo claro.

LC/MS (método A): RT = 3,05 min; m/z = 609 $[M+H]^+$

Etapa 5: 4-[6-(ciclopropiletinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]piridin-2-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,211 g, 0,347 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (54 mg, 0,132 mmoles, 38%) como un sólido blanco.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 – 6,60 (m, 3H), 6,05 (m, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,20 (ddd, 4H), 1,60 (tt, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 2H), 0,87 – 0,76 (m, 2H).

LC/MS (método A): RT = 2,16 min; *m/z* = 409 [M+H]⁺

Ejemplo 216: 3-(2-aminopiridin-4-il)-6-(ciclopropiletinil)-N-(2,6-difluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina

*Etapa 1: 4-cloro-6-(ciclopropiletinil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (Preparación 34)*

A una disolución de 1-benzoil-6-bromo-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO2009/087225) (1,52 g, 4,54 mmoles) en Et₃N (15 ml) y THF (3 mL) se añadió etinilciclopropano (3 eq) y CuI (0,3 eq) a temperatura ambiente. La disolución se purgó con N₂ durante 5 minutos antes de añadir Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (1 mL) a la mezcla de reacción y se calentó a 80 °C en un reactor microondas CEM durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente seguido de trituración con isohexano para proporcionar el producto (0,652 g, 3 mmoles, 66%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 1,59 (tt, 1H), 1,01 – 0,85 (m, 2H), 0,89 – 0,72 (m, 2H).

LC/MS (método B): RT = 1,31 min; *m/z* = 217 [M+H]⁺

*Etapa 2: 6-(ciclopropiletinil)-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina (Preparación 35)*

El compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,3 g, 1,38 mmoles), 2,6-difluorobencilamina (1,2 eq), BrettPhos (0,01 eq) y precatalizador BrettPhos (0,01 eq) se añadieron en un vial de microondas. El vial se selló con un tapón de rosca de teflón, después se evacuó y se

llenó de nuevo con N₂. Se añadió LiHMDS (disolución 1M en THF, 2 eq) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C en un reactor microondas CEM durante 4 horas. La mezcla de reacción se paró con disolución 1N de HCl (2 mL) y se diluyó con DCM (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando MeOH y DCM como eluyente para proporcionar el producto (0,429 g, 1,32 mmoles, 96%) como un sólido marrón claro.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (t, 1H), 7,43 (tt, 1H), 7,20 – 7,06 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 1,53 (tt, 1H), 0,96 – 0,81 (m, 2H), 0,80 – 0,66 (m, 2H).

LC/MS (método B): RT = 1,12 min; *m/z* = 324 [M+H]⁺

*Etap*a 3: 3-bromo-6-(ciclopropiletinil)-4-{[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,429 g, 1,32 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 17**, se obtuvo el producto deseado (0,463 g, 0,921 mmoles, 69%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (399 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,56 (d, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 4H).

LC/MS (método B): RT = 1,61 min; *m/z* = 502 [M+H]⁺

*Etap*a 4: 3-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}piridin-4-il)-6-(ciclopropiletinil)-4-{[(2,6-difluorofenil)metil]amino}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 (0,463 g, 0,921 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (0,233 g, 0,378 mmoles, 41%) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (399 MHz, Cloroformo-d) δ 8,25 – 8,19 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,86 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,53 – 1,48 (m, 1H), 0,97 – 0,82 (m, 4H).

LC/MS (método B): RT = 1,64 min; *m/z* = 616 [M+H]⁺

Etapas 5: 3-(2-aminopiridin-4-il)-6-(ciclopropiletinil)-N-(2,6-difluorobencil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 (0,233 g, 0,378 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**, se obtuvo el producto deseado (88 mg, 0,211 mmoles, 56%) como un sólido blanco.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (t, 2H), 6,50 – 6,42 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,48 (d, 2H), 1,56 (tt, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,80 – 0,71 (m, 2H).

LC/MS (método B): RT = 1,09 min; m/z = 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 223: 3-(2-aminopiridin-4-il)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-6-carbonitrilo

Etapas 1: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-6-carbonitrilo

Empezando a partir de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-6-carbonitrilo (preparado a partir de *Synthesis*, **2008**, (2), 201-204) (100 mg, 0,56 mmoles) y ácido (1,3-benzodioxol-5-il)borónico (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**, se obtuvo el producto deseado (84 mg, 0,32 mmoles, 57%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,14 (s, 2H).

LC/MS (método B): RT = 1,23 min; m/z = 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2: 4-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-bromo-6-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato de terc-butilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 (0,289 g, 1,1 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 17**, se obtuvo el producto deseado (0,373 g, 0,84 mmoles, 77%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,14 (s, 2H), 1,64 (s, 9H).

Etap 3: 3-(2-aminopiridin-4-il)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-carbonitrilo

Empezando a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 (0,180 g, 0,41 mmoles) y *N*-[4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1,1 eq) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 3**. La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (2mL) y TFA (1,5 mL) siguiendo el procedimiento descrito en la **Preparación 7**. La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* y el residuo se trituro con MeOH para proporcionar el producto (49 mg, 0,137 mmoles, 34%) como una sal de TFA.

¹H RMN (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,10 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (t, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,49 – 6,30 (m, 2H), 6,05 (s, 2H).

LC/MS (método B): RT = 0,97 min; *m/z* = 356 [M+H]⁺

Los **Ejemplos 213-225** en la **Tabla 6** siguiente se prepararon por los métodos indicados en el **Procedimiento General XXII-XXVI** usando los éster boronato, aminas y etinilo apropiados disponibles comercialmente. Los compuestos del Ejemplo **213, 214, 215, 216, 223** también se incluyen.

Tabla 6: datos de HRMS (TOF, ESI)

Ejemplo	Estructura	Fórmula Mol	Masa Exacta Calcd	<i>m/z</i> Encontrado	Aducto
213	3-(2-aminopiridin-4-il)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-amina	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₅	365,1452	366,1514	[M+H] ⁺

214	4-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-amina	C18 H14 F N5	319,1233	320,1299	[M+H] ⁺
215	4-[6-(ciclopropiletinil)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-amina	C25 H20 N4 O2	408,1586	409,1618	[M+H] ⁺
216	3-(2-aminopiridin-4-il)-6-(ciclopropiletinil)- <i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-4-amina	C24 H19 F2 N5	415,1609	416,1638	[M+H] ⁺
217	4-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-amina	C21 H18 N4 O2	358,1430	359,1428	[M+H] ⁺
218	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(ciclopropiletinil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridina-2,6-diamina	C24 H19 N5 O2	409,1539	410,1570	[M+H] ⁺

219	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(ciclopropiletinil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-amina	C24 H18 N4 O2	394,1430	395,1430	[[M + H] ⁺
220	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etinil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-amina	C21 H14 N4 O2	354,1117	355,1120	[M+H] ⁺
221	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-etinil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridina-2,6-diamina	C21 H15 N5 O2	369,1226	368,1146	[M + H] ⁻
222	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3-il]piridin-2-amina	C20 H16 N4 O2	344,1273	343,1191	[M + H] ⁻
223	3-(2-aminopiridin-4-il)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina-6-carbonitrilo	C20 H13 N5 O2	355,1069	354,1014	[M + H] ⁻

224	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(2,6-diamino piridin-4-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina-6- carbonitrilo	C20 H14 N6 O2	370,1178	371,1170	[M+H] ⁺
225	4-[6-metil-4-(4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4- benzoxazin-6-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-3- il]piridin-2-amina	C22 H21 N5 O	371,1746	372,1738	[M+H] ⁺

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

EJEMPLO A: Ensayos de quinasas por TR-FRET

La inhibición de la actividad enzimática de quinasas humanas se evaluó en un ensayo de Transferencia de Energía Resonante de Fluorescencia en Tiempo Resuelto (TR-FRET) en placas de reacción de 384 pocillos. En este ensayo, quinasas humanas de longitud completa de Carna Biosciences – DYRK1A (NM_001396, ref. 04-130; 2,0 ng/μl), DYRK1B (NM_004714, ref. 04-131; 1,2 ng/μl), CLK1 (NM_001162407, ref. 04-126; 0,7 ng/μl), CDK9 (NM_001261, ref. 04-110; 0,9 ng/μl), o GSK3β (NM_001146156, ref. 04-141; 2,0 ng/μl) – se incubaron durante 40 minutos (DYRK1A y DYRK1B) ó 100 minutos (CLK1, CDK9 y GSK3β) a temperatura ambiente con ATP (Sigma A2383, 10 μM) y un sustrato peptídico de Proteína Básica de Mielina (MBP) marcada con ULight™ (Perkin Elmer TRF0109, 100 nM) en un tampón de reacción compuesto por 50 mM HEPES pH7,4, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT y 0,01% Tween20. Los compuestos de ensayo de la invención se añadieron en tampón de reacción a un intervalo de concentraciones de 0,1 nM a 30 μM. Después de la adición de EDTA (Sigma E7889, 10 mM) para parar la reacción, se añadió anticuerpo monoclonal de ratón marcado con Europio que reconoce fosfo-Thr232 en MBP (Perkin Elmer TRF0201, 1 nM). Después de una hora, las placas de reacción se leyeron usando un lector de fluorescencia (EnVision®, Perkin Elmer) a 620nm y 665 nm (excitación a 340 nm): cuando el fluoróforo donante de Europio se excita por luz a 340 nm, se produce una transferencia de energía (620 nm) al aceptor, que emitirá entonces luz a 665 nm. La actividad, y por lo tanto inhibición, de la actividad de la quinasa DYRK1A se mide así por la intensidad relativa de la luz emitida. La CI₅₀ se calculó a partir de la curva de concentración-actividad como la concentración del compuesto de ensayo requerida para un 50% de inhibición de la actividad quinasa. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

EJEMPLO B: Ensayos de quinasas por ADP

La actividad del dominio quinasa His-TEV-DYRK1A (aa127-485) se midió usando la acumulación de ADP producido durante la fosforilación del sustrato peptídico Woodtide (Zinnsser Analytic) usando ATP (Sigma Aldrich A7699). La reacción enzimática se llevó a cabo en tampón de ensayo (pH 7,4), que contenía 15 mM Hepes; 20 mM NaCl; 1 mM

EGTA; 10 mM MgCl₂; 0,02% Tween20 y 0,1 mg/ml y-globulina bovina. Los compuestos de ensayo de la invención se añadieron en tampón de reacción en un intervalo de concentraciones durante 10 minutos a 30°C en presencia de 20 nM de enzima DYRK1A, 40 µM de sustrato peptídico y 20 µM ATP. Se añadieron los reactivos de detección (DiscoveRx 90-0083), ADP Hunter Plus Reactivo A y después ADP Hunter Plus Reactivo B. Después de una incubación de 20 minutos a 30°C, se añadió la Disolución de Parada ADP Hunter Plus. La intensidad de la fluorescencia se midió a 590nm. La CI₅₀ se calculó a partir de la curva de concentración-actividad como la concentración del compuesto de ensayo requerida para un 50% de inhibición de la actividad quinasa. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

EJEMPLO C: Ensayo de autofosforilación de DYRK1A celular

En el día 0, se sembraron células de osteosarcoma humano U2-OS en placas de cultivo de 12 pocillos (100.000 células por pocillo) y se incubaron a 37°C en presencia de 5% CO₂ en 1 ml de medio de McCoy 5A (Modificado) que contenía GlutaMAX™ (Gibco 36600), suplementado con 50 unidades/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina, 10 mM tampón Hepes, pH = 7,4, y 10% suero fetal de ternera (FCS, Sigma F7524). En el día 1, el medio se reemplazó con 500 µl de medio Optimem que contenía GlutaMAX™ (Gibco 51985), 150 ng de un plásmido pcDNA3.1 (Invitrogen) que contenía una secuencia que codificaba DYRK1A humana de tipo salvaje de longitud completa (NM_001396) con una etiqueta HA, 0,3 % lipofectamina (Invitrogen 18324-020), y 0,6 % reactivo Plus (Invitrogen Cat N°11514-015). Después de 5 horas, el medio se reemplazó con 900 µl de medio de McCoy 5A (Modificado) que contenía GlutaMAX™ (Gibco 36600). En el día 2, las células se expusieron a un intervalo de concentraciones de los compuestos de ensayo de la invención durante 5 horas. Las células se lavaron en disolución salina tamponada con fosfato y las células se lisaron en tampón de lisis comprendido por 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl pH 7,4, 1% triton X-100, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA y mezclas de inhibidores de proteasas (1% v/v; 539134; Calbiochem) y fosfatasas (1% v/v; 524625; Calbiochem) (50 µl tampón de lisis/pocillo). Los niveles relativos de fosfo-Ser520-DYRK1A se ensayaron usando bien transferencia western o la plataforma Mesoscale ELISA. Para el análisis por transferencia western, los lisados se diluyeron en tampón de muestra Laemmli (Bio-Rad) que contenía 5% v/v β-mecaptoetanol, se calentó durante 5 min a 95°C, y se

resolvió en geles de Tris-glicina o geles NuPage Bis-Tris (Novex; Invitrogen). En todos los geles se incluyeron estándares de peso molecular biotinilados (Cell Signaling Technology). Las proteínas se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Hybond, ECL; Amersham), que se bloquearon en disolución salina tamponada con Tris / 0,1% tween 20 (TBST) que contenía 5% de leche, y se ensayaron a 4°C toda la noche con anticuerpo anti-fosfo-Ser520-DYRK1A (Eurogentec SE6974-75; 0,23 µg/ml en 5% BSA) o anticuerpo anti DYRK1A (Abnova H00001859; 0,5 µg/ml en 5% de leche). Los anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa se diluyeron en 5% de leche y se aplicaron a las membranas durante 1h a 20°C. La detección de la quimioluminiscencia se realizó usando el kit de detección de transferencia western ECL plus (Amersham) y se registró en hiperpelícula ECL plus (Amersham). Las trasferencias se escanearon usando el densitómetro calibrado Bio-Rad GS-800 y el análisis cuantitativo de las transferencias western se realizó usando software TotalLab (Amersham). Los valores de CI_{50} para la inhibición de fosfo-Ser520-DYRK1A se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la dosis representando gráficamente la relación entre las señales de fosfo-Ser520-DYRK1A y DYRK1A total a cada concentración. Para el análisis por Mesoscale ELISA, los lisados se transfirieron a placas ELISA bloqueadas con BSA con anticuerpos de captura anti-HA pre-unidos (Novus biological NB600-364; 15 µg/ml) durante 1 hora con agitación a RT. El anticuerpo anti-fosfo-Ser520-DYRK1A (Eurogentec SE6974-75; 2,3 – 3,0 mg/ml) y el anticuerpo anti DYRK1A (Abnova H00001859; 3 µg/ml) se añadieron entonces durante 1 hora a RT, seguido de la adición de anticuerpo de detección anti-conejo Sulfa-TAG (ref MSD R32AB; 1 µg/ml) y anticuerpo de detección anti-ratón Sulfa-TAG (ref MSD R32-AC-1; 1 µg/ml). Después de 1 hora adicional, se añadió Tampón de Lectura y las placas se leyeron en el Sector Imager 2400 (Mesoscale). Los valores de CI_{50} para la inhibición de fosfo-Ser520-DYRK1A se calcularon a partir de las curvas de respuesta a la dosis. Los resultados mostraron que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la autofosforilación celular en Ser520 de DYRK1A. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

EJEMPLO D: Ensayo farmacodinámico en xenoinjertos de tumor para la inhibición de la autofosforilación de DYRK1A

Para los estudios farmacodinámicos de la inhibición de la autofosforilación de DYRK1A,

se inyectaron a ratones SCID hembra subcutáneamente células de leucemia linfoblástica aguda humana RS4;11. Cuando los tumores alcanzaron un tamaño de 200 – 300 mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos homogéneos de 3 y se les proporcionó una única administración oral de los compuestos de la invención a dosis de hasta 100 mg/kg. A
5 varios tiempos después del tratamiento, típicamente 2 horas y 6 horas, los ratones tratados y control se sacrificaron, los tumores se extirparon y las proteínas se extrajeron en tampón de lisis tisular comprendido por 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl pH 7,4, 1% triton X-100, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA y mezclas de inhibidores de proteasas (1% v/v; 539134; Calbiochem) y fosfatasas (1% v/v; 524625; Calbiochem). Los niveles relativos de fosfo-
10 Ser520-DYRK1A se ensayaron usando transferencia western. Para esto, los lisados se diluyeron en tampón de muestra Laemmli (Bio-Rad) que contenía 5% v/v β-mecaptoetanol, se calentó durante 5 min a 95°C, y se resolvió en geles de Tris-glicina o geles NuPage Bis-Tris (Novex; Invitrogen). En todos los geles se incluyeron estándares de peso molecular biotinilados (Cell Signaling Technology). Las proteínas se transfirieron a
15 membranas de nitrocelulosa (Hybond, ECL; Amersham), que se bloquearon en disolución salina tamponada con Tris / 0,1% tween 20 (TBST) que contenía 5% de leche, y se ensayaron a 4°C toda la noche con anticuerpo anti-fosfo-Ser520-DYRK1A (Eurogentec SE6974-75; 0,23 µg/ml en 5% BSA) o anticuerpo anti DYRK1A (Abnova H00001859; 0,5 µg/ml en 5% de leche). Los anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa se
20 diluyeron en 5% de leche y se aplicaron a las membranas durante 1h a 20°C. La detección de la quimioluminiscencia se realizó usando el kit de detección de transferencia western ECL plus (Amersham) y se registró en hiperpelícula ECL plus (Amersham). Las transferencias se escanearon usando el densitómetro calibrado Bio-Rad GS-800 y el análisis cuantitativo de las transferencias western se realizó usando software TotalLab
25 (Amersham). El porcentaje de inhibición de fosfo-Ser520-DYRK1A comparado con los tumores control se calculó usando la relación entre las señales de fosfo-Ser520-DYRK1A y DYRK1A total a cada dosis. Los resultados mostraron que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la autofosforilación tumoral en Ser520 de DYRK1A.

EJEMPLO E: Estudios de eficacia en xenoinjertos de tumor

30 Para los estudios de eficacia anti-tumoral, se inyectaron a ratones hembras desnudos NCr nu/nu subcutáneamente células de glioblastoma humano U87-MG. Cuando los tumores

alcanzaron un tamaño de aproximadamente 150 mm³, los ratones se aleatorizaron en grupos homogéneos de 8 y se trataron oralmente con los compuestos de la invención a dosis de a dosis de hasta 200 mg/kg una vez al día durante hasta 3 semanas. La eficacia anti-tumoral se monitorizó por la medida al menos dos veces a la semana de los tamaños tumorales usando calibradores, y los pesos corporales se registraron con el fin de documentar la toxicidad general potencial. El porcentaje de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en un día dado se calculó usando la fórmula: $(1 - [\text{RTV}(\text{tratado}) / \text{RTV}(\text{no tratado})]) \times 100$, en la que RTV = volumen tumoral relativo en el día dado frente al inicio del tratamiento. Los resultados mostraron que los compuestos de la invención son inhibidores potentes del crecimiento tumoral.

Tabla 1: CI₅₀ de inhibidor de Dyrk1/Clk1

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayo TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayo ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayo TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayo TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayo TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 1		0,047				
Ejemplo 2	0,018	0,023	0,0222		4,41	0,48
Ejemplo 3		0,241				
Ejemplo 4	0,0253	0,044	0,044		10	
Ejemplo 5	0,0094	0,015	0,0005		10	
Ejemplo 6		0,07				
Ejemplo 7		0,039				
Ejemplo 8		0,038				
Ejemplo 9		0,06				
Ejemplo 10		0,085				
Ejemplo 11	0,0173	0,012	0,0132		10	
Ejemplo 12		2,041				
Ejemplo 13		1,373				
Ejemplo 14		0,043				
Ejemplo 15	0,0355	0,032	0,0143		10	
Ejemplo 16	0,0149	0,011	0,0178	0,0328	10	0,1402
Ejemplo 17	0,009	0,006	0,0013	0,0166	1,8543	0,0093
Ejemplo 18	0,0151	0,012	0,0003	0,024	10	0,0663
Ejemplo 19		0,025				
Ejemplo 20	0,0197	0,013				
Ejemplo 21	0,0102	0,023	0,0091		3,7762	
Ejemplo 22		0,018				
Ejemplo 23		0,015				
Ejemplo 24		0,066				
Ejemplo 25	0,0031	0,012	0,0079	0,0177	10	0,036
Ejemplo 26		0,029				
Ejemplo 27	0,0444	0,04	0,0522		10	
Ejemplo 28		0,011				

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 29		0,062				
Ejemplo 30		0,827				
Ejemplo 31		1,068				
Ejemplo 32	0,0056	0,015	0,0012		10	0,323
Ejemplo 33		0,165				
Ejemplo 34		0,278				
Ejemplo 35	0,0248	0,043	0,0094		10	0,8865
Ejemplo 36	0,0091	0,027	0,0062		5,5232	0,4857
Ejemplo 37	0,007	0,025	0,0005		10	0,358
Ejemplo 38		0,149				
Ejemplo 39		0,084				
Ejemplo 40		0,051				
Ejemplo 41		0,158				
Ejemplo 42		0,233				
Ejemplo 43		0,278				
Ejemplo 44		0,249				
Ejemplo 45	0,2005	0,496			30	0,6864
Ejemplo 46		0,369				
Ejemplo 47		0,372				
Ejemplo 48	0,043	0,044			10	0,208
Ejemplo 49		0,127				
Ejemplo 50		0,045				
Ejemplo 51	0,0029	0,013			10	0,126
Ejemplo 52	0,0043	0,007	0,0027	0,0167	10	0,0232
Ejemplo 53	0,0233	0,021			10	0,2375
Ejemplo 54	0,0129	0,032			10	0,5105
Ejemplo 55	0,0102	0,009	0,0043	0,0157	1,3025	0,0058
Ejemplo 56	0,0114	0,012			2,5354	0,0117
Ejemplo 57	0,0026	0,015	0,0098	0,0233	8,0604	0,0497
Ejemplo 58	0,0215	0,01	0,0175	0,0245	10	0,0337

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 59	0,0102	0,042	0,0191		10	0,2587
Ejemplo 60	0,003	0,011			10	0,0206
Ejemplo 61	0,0062	0,01	0,0029	0,0129	10	0,0115
Ejemplo 62	0,0186	0,008	0,0002	0,0162	10	0,021
Ejemplo 63	0,0107	0,014			10	0,0408
Ejemplo 64	0,0059	0,015	0,0093		10	0,2335
Ejemplo 65	0,0709	0,069			30	0,8984
Ejemplo 66	0,0107	0,045			10	0,3
Ejemplo 67		0,094				
Ejemplo 68		0,059				
Ejemplo 69	0,0016	0,006	0,0011		0,6478	0,0036
Ejemplo 70	0,0025	0,009	0,0015	0,0152	1,5031	0,027
Ejemplo 71	0,0051	0,008	0,0074	0,0237	10	0,031
Ejemplo 72	0,021	0,013			10	0,3
Ejemplo 73	0,0059	0,038			10	0,3
Ejemplo 74	0,0012	0,014		0,0184	10	0,1115
Ejemplo 75	0,0143	0,037			10	0,3
Ejemplo 76	0,0063	0,01	0,0005		10	0,0672
Ejemplo 77		0,057				
Ejemplo 78	0,0013	0,01	0,0145	0,0293	10	0,0721
Ejemplo 79	0,0021	0,008	0,008		10	0,105
Ejemplo 80	0,0059	0,004	0,0106		10	0,0156
Ejemplo 81	0,0085	0,014	0,0141		10	0,1659
Ejemplo 82	0,001	0,045	0,0199		10	
Ejemplo 83	0,0006	0,081	0,0404		10	
Ejemplo 84		0,006				0,0097
Ejemplo 86		0,121				
Ejemplo 87		1,939				
Ejemplo 88		2,091				
Ejemplo 89	0,0492	0,077			30	

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 90		10				
Ejemplo 91		0,038				
Ejemplo 92		0,087				
Ejemplo 93		0,176				
Ejemplo 94	0,0077	0,019	0,0112	0,0378	3	0,1549
Ejemplo 95	0,0979	0,066			30	0,5344
Ejemplo 96	0,0023	0,009	0,0315	0,0151	3	0,0119
Ejemplo 97		0,063				
Ejemplo 98		0,022		0,0241		0,1923
Ejemplo 99	0,0086	0,029	0,0293	0,0549	3	0,1921
Ejemplo 100		0,161				
Ejemplo 101		0,034				0,3
Ejemplo 102		0,293				
Ejemplo 103		0,694				
Ejemplo 104	0,0081	0,015	0,0167	0,0225	3	0,1055
Ejemplo 105		0,121				
Ejemplo 106		0,018		0,0171		0,1769
Ejemplo 107		0,666				
Ejemplo 108	0,0027	0,009	0,0092	0,0283	3	0,0491
Ejemplo 109		0,524				
Ejemplo 110		0,048				
Ejemplo 111		0,013				
Ejemplo 112		0,234				
Ejemplo 113		0,114				
Ejemplo 114		0,009		0,0162		0,006
Ejemplo 115	0,0031	0,005	0,0094	0,0172	3	0,0185
Ejemplo 116		0,005		0,0136		0,0009
Ejemplo 117	0,0059	0,01	0,0093	0,0195		0,0377
Ejemplo 118		0,011				
Ejemplo 119	0,0066	0,02	0,0192	0,0828	3	0,2317

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 120		0,115				
Ejemplo 121		0,066				
Ejemplo 122		0,05				
Ejemplo 123		0,071		0,0615		0,3
Ejemplo 124		0,296				
Ejemplo 125	0,053	0,073			3,72	
Ejemplo 126		0,418				
Ejemplo 127		0,011				0,0169
Ejemplo 128		0,009				0,0093
Ejemplo 129		0,072				
Ejemplo 130		0,26				
Ejemplo 131		0,6				
Ejemplo 132	0,0338	0,122			30	
Ejemplo 133		0,269				
Ejemplo 134		0,848				
Ejemplo 135		0,091				
Ejemplo 136		0,169				
Ejemplo 137		0,336				
Ejemplo 138		0,407				
Ejemplo 139		0,883				
Ejemplo 140		1,223				
Ejemplo 141		0,417				
Ejemplo 142		0,512				
Ejemplo 143		1,057				
Ejemplo 144		0,545				
Ejemplo 145		0,042				0,4706
Ejemplo 146		0,172				
Ejemplo 147		0,17				
Ejemplo 148	0,0042	0,007	0,0144	0,0303	10	0,0335
Ejemplo 149		0,734				

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 150	0,0034	0,74			1,1651	
Ejemplo 151		0,028				
Ejemplo 152		0,012				0,0101
Ejemplo 153		0,011				0,0146
Ejemplo 154		0,013				0,053
Ejemplo 155		0,024				0,3
Ejemplo 156		0,029				
Ejemplo 157		0,26				
Ejemplo 158	0,0655	0,15			30	
Ejemplo 159		0,012				0,0187
Ejemplo 160		0,184				
Ejemplo 161	0,0091	0,028	0,0252	0,1222	3	0,1501
Ejemplo 162		0,014				
Ejemplo 163		0,026		0,1041		0,1974
Ejemplo 164		0,015				0,0883
Ejemplo 165		0,301				
Ejemplo 166		0,025		0,2476		0,1179
Ejemplo 167		0,015		0,042		0,0444
Ejemplo 168		0,01				
Ejemplo 169		0,216				
Ejemplo 170		1,824				0,3
Ejemplo 171		0,033				
Ejemplo 172		0,037				
Ejemplo 173	0,0045	0,013	0,0051	0,0334	3	0,0497
Ejemplo 174		0,07				
Ejemplo 175		0,146				
Ejemplo 176		0,196				
Ejemplo 177		0,532				
Ejemplo 178	0,0052	0,013	0,0141	0,1795	3	0,0782
Ejemplo 179	0,0031	0,014	0,0115	0,0425	10	0,0365

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 180		0,079				
Ejemplo 181		0,019				0,15
Ejemplo 182		0,013				0,0142
Ejemplo 183		0,006				0,029
Ejemplo 184		0,012				0,0319
Ejemplo 185	0,0048	0,011	0,0158	0,0631	10	0,012
Ejemplo 186	0,0053	0,017	0,0211	0,0927	10	0,0855
Ejemplo 187	0,003	0,013	0,0081	0,0649	11,639	0,0342
Ejemplo 188		0,07				
Ejemplo 189		0,062				0,3
Ejemplo 190		0,419				
Ejemplo 191		0,006				0,0443
Ejemplo 192		0,008				0,048
Ejemplo 193		0,116				
Ejemplo 194		0,007				0,017
Ejemplo 195		0,008				0,0071
Ejemplo 196		0,023				0,1715
Ejemplo 197		0,009				
Ejemplo 198		0,017				0,1193
Ejemplo 199		0,148				
Ejemplo 200		0,027				
Ejemplo 201		0,012				
Ejemplo 202		0,144				
Ejemplo 203		0,155				
Ejemplo 204		0,089				
Ejemplo 205		0,055				
Ejemplo 206	0,0071	0,008	0,0133	0,0238	10	0,0015
Ejemplo 207	0,0049	0,01	0,0181	0,0545	7,8293	0,0694
Ejemplo 208		0,01				0,0041
Ejemplo 209		0,032				0,1571

	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Dyrk1A ensayos ADP	CI ₅₀ (μM) Dyrk1B ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) Clk1 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) CDK9 ensayos TR-FRET	CI ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Ensayo celular
Ejemplo 210		0,05				0,3
Ejemplo 211		0,027				
Ejemplo 212		0,009				
Ejemplo 213	0,0026	0,008	0,0092	0,0172	3	0,057
Ejemplo 214		0,242				
Ejemplo 215		0,019				0,1032
Ejemplo 216	0,0145	0,021	0,0219	0,1212	10	0,0807
Ejemplo 217	0,0027	0,01	0,0077	0,0261	10	0,0385
Ejemplo 218		0,015				0,0289
Ejemplo 219		0,019				0,0325
Ejemplo 220		0,034				0,1933
Ejemplo 221		0,016				0,1323
Ejemplo 222		0,008				0,0442
Ejemplo 223		0,043				0,3
Ejemplo 224		0,03				0,2249
Ejemplo 225		0,037				

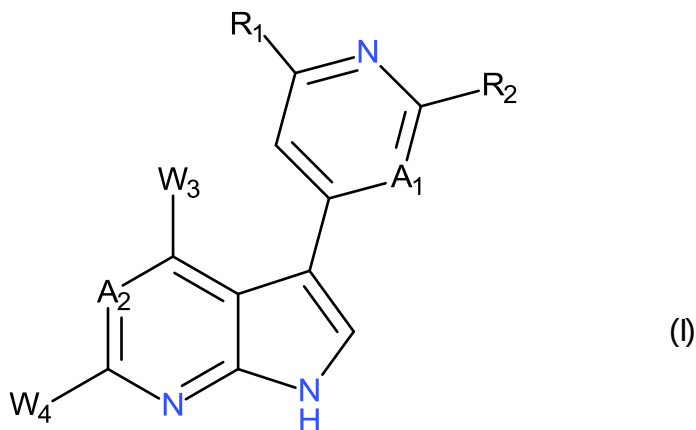
EJEMPLO F: Composición farmacéutica: Comprimidos

1.000 comprimidos que contienen una dosis de 5 mg de un compuesto seleccionado de los

	Ejemplos 1 a 225	5 g
	Almidón de trigo	20 g
5	Almidón de maíz	20 g
	Lactosa.....	30 g
	Estearato de magnesio	2 g
	Sílice	1 g
	Hidroxipropilcelulosa	2 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- ♦ R₁ y R₂, cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno,
5 un átomo de halógeno, -NR₅R₅' o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁,
-O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁,
-NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂,
-NR_a-alquilen(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquilen(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁,
10 -Cy₁-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquilen(C₀-C₆)-Cy₂, -alquilen(C₁-C₆)-Cy₁,
-alquilen(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilen(C₁-C₆)-O-Cy₁,
entendiéndose que los restos alquilen definidos anteriormente en la presente
memoria pueden ser lineales o ramificados,
- ♦ W₄ representa un grupo ciano, un grupo cicloalquilo, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal
15 o ramificado, un grupo alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado, un grupo
alquilen(C₂-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con un grupo
cicloalquilo,
- ♦ R₅ y R₅', cada uno independientemente de los otros, representa un átomo de
hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,
- ♦ R_a y R_b, cada uno independientemente del otro, representan un átomo de hidrógeno
20 o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado,

- ♦ A_1 y A_2 , cada uno independientemente del otro, representan CH o un átomo de nitrógeno,
- ♦ Cy_1 , Cy_2 y Cy_3 , independientemente uno de otro, representan un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo o un heteroarilo,

5 en la que:

- "arilo" significa un grupo fenilo, naftilo, bifenilo o indenilo,
- "heteroarilo" significa cualquier grupo mono o bicíclico compuesto por de 5 a 10 miembros en el anillo, que tiene al menos un resto aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno,
- 10 - "cicloalquilo" significa cualquier grupo carbocíclico no aromático mono o bicíclico que contiene de 3 a 11 miembros en el anillo, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- "heterocicloalquilo" significa cualquier grupo condensado o espiro no aromático mono o bicíclico compuesto por de 3 a 10 miembros en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados de oxígeno, azufre, SO, SO₂ y nitrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, con puente o espiro,
- 15 - "alquilen(C₀-C₆)-" se refiere bien a un enlace covalente (-alquilenC₀-) o a un grupo alquilen que contiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono,

20 siendo posible para los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo así definidos y el alquilo, alquilenilo, alquiniilo, alquilenilo, alquilenilo, alquiniilo estar sustituidos con de 1 a 4 grupos seleccionados de alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, grupo alquilenilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, grupo alquiniilo(C₂-C₆) lineal o ramificado, alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado sustituido opcionalmente con -NR_cR_d o con de 1 a 3 átomos de halógeno, alquil(C₁-C₆)-S- lineal o ramificado, hidroxilo, oxo (o N-óxido cuando sea apropiado), nitro, ciano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, polihaloalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o halógeno, entendiéndose que R_c y R_d independientemente uno de otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado,

25

a sus enantiómeros y diastereoisómeros, y a sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R₁ representa un hidrógeno y R₂ un grupo -NH₂.

5 **3.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que A₁ representa un grupo CH.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que A₁ representa un átomo de nitrógeno.

10 **5.** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₂ representa un átomo de nitrógeno.

6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que A₂ representa un grupo CH.

15 **7.** Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 6, en la que A₂ representa un grupo CH y A₁ representa un grupo CH.

8. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado, -O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁, -O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquileo(C₁-C₆)-Cy₁-Cy₂, -NR_a-alquileo(C₀-C₆)-Cy₁-O-alquileo(C₁-C₆)-Cy₂, -Cy₁-O-alquileo(C₀-C₆)-Cy₂, -alquileo(C₁-C₆)-Cy₁, -alquilenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquilenilo(C₂-C₆)-Cy₁, -alquileo(C₁-C₆)-O-Cy₁, entendiéndose que los restos alquileo definidos anteriormente en la presente memoria pueden ser lineales o ramificados.

25 **9.** Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W₃ representa un grupo Cy₁ seleccionado de: 1,3-benzodioxolilo, 1H-indolilo, fenilo, piridinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1-benzotiofenilo, 1-benzofuranilo,

3,4-dihidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1.

10. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W_3 representa: (i) un grupo $-NR_a-Cy_1$, en el que Cy_1 representa un grupo seleccionado de: fenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indeno y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1; o (ii) un grupo $-NR_a$ -alquilenos(C_1-C_6)- Cy_1 , en el que Cy_1 representa un grupo seleccionado de: fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, 1*H*-pirazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2-oxazolilo, ciclohexilo, ciclopropilo y 1*H*-indolilo, en el que los grupos precedentes están sustituidos opcionalmente según la definición de la reivindicación 1.

11. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W_3 representa un -fenileno-alquilenos(C_0-C_6)- Cy_2 .

12. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que W_3 representa -O-alquilenos(C_1-C_6)- Cy_1 o $-NR_a$ -alquilenos(C_1-C_6)- Cy_1 , en la que Cy_1 es un grupo fenilo o piridinilo, estando este último grupo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de metoxi, metilo o halógeno.

13. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 12, en la que los grupos W_4 son como sigue: metilo; propan-2-ilo; prop-1-en-2-ilo; etenilo; ciano; etinilo; ciclopropilo; ciclopropiletinilo.

14. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, en la que W_4 es un grupo metilo.

15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo siguiente:

- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-metoxibencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

- 4-[2-metil-4-(tiofen-3-ilmetoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]piridin-2-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-(2-metilbencil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,
- 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sales de adición de éstos con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

16. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-diclorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

17. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

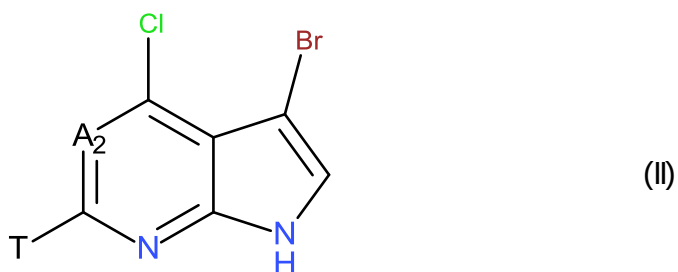
18. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

19. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-2-metil-*N*-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

20. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopiridin-4-il)-*N*-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

21. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es 5-(2-aminopirimidin-4-il)-*N*-(2,6-difluorobencil)-2-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina.

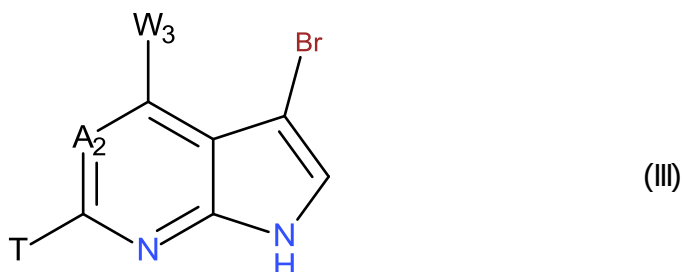
5 **22.** Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



10 en la que T representa un átomo de halógeno, un grupo metano-sulfanilo, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₂ es como se define en la fórmula (I),

compuesto que se somete a una sustitución nucleofílica en presencia de un derivado de alcohol o amina apropiado, o se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

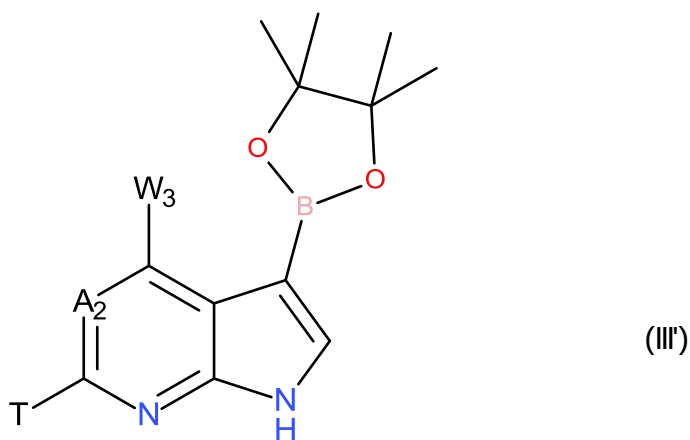
15 para rendir el compuesto de fórmula (III):



en la que T es como se ha definido previamente, A₂ y W₃ son como se definen en la fórmula (I),

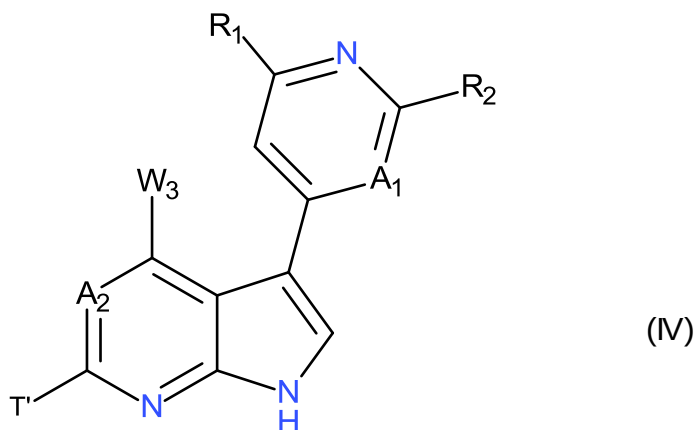
compuesto de fórmula (III) que bien:

- (ii) se convierte en su derivado metanosulfonilo cuando T representa un grupo metanosulfanilo, después se hace reaccionar con NaCN y se somete además a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (iv) o se somete directamente a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,
- (v) o se somete a acoplamiento con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano para rendir:



compuesto de fórmula (III') que se hace reaccionar además con el haluro apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (IV):



en la que T' representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo cicloalquilo o un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, y A₁, A₂, R₁, R₂ y W₃ son como se definen en la

fórmula (I),

compuesto de fórmula (IV):

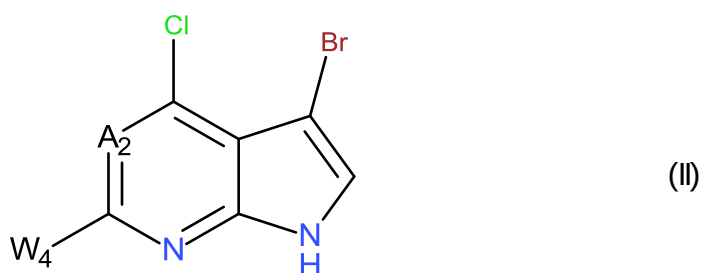
- que puede someterse a acoplamiento con un derivado alquinil (o alquenil) ácido borónico apropiado o sal de derivado de alquinil (o alquenil) (trifluoro)borato, cuando T' representa un átomo de halógeno,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

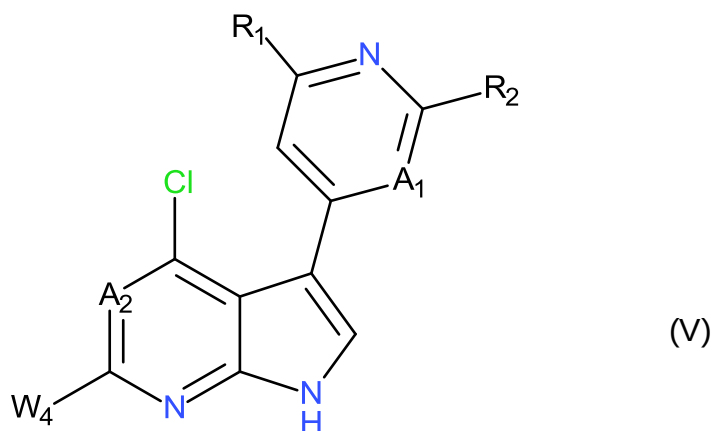
23. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, proceso que se caracteriza porque se usa como material de partida el compuesto de fórmula (II):



en la que W₄ y A₂ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) que se somete a acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado,

para rendir el compuesto de fórmula (V):



en la que A₁, A₂, R₁, R₂, y W₄ son como se definen en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (V) que bien se somete a una sustitución nucleofílica, o se somete a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico apropiado, o se somete a un acoplamiento con un compuesto de fórmula $\equiv\text{R}_3$, en la que R₃ representa un hidrógeno o Cy₁,

para rendir los compuestos de fórmula (I),

compuesto de fórmula (I) que puede purificarse según una técnica de separación convencional, que se convierte, si se desea, en sus sales de adición con un ácido o base farmacéuticamente aceptable y que se separa opcionalmente en sus isómeros según una técnica de separación convencional,

entendiéndose que, en cualquier momento que se considere apropiado en el curso del proceso descrito anteriormente, determinados grupos (hidroxi, amino...) de los reactivos o de los intermedios de síntesis pueden protegerse y después desprotegerse según los requerimientos de la síntesis.

24. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24 para uso en el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.

26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25, en la que el cáncer se selecciona de leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de ovario, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), osteosarcoma (OS), carcinoma colorrectal (CRC), neuroblastoma y glioblastoma.

27. Composición farmacéutica según la reivindicación 25, en la que los trastornos neurodegenerativos se seleccionan de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, síndrome de Down, retraso mental y defectos motores.

28. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 24 en la fabricación de un medicamento pretendido para el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.

29. Uso según la reivindicación 28, en la que el cáncer se selecciona de leucemia megacarioblástica aguda (AMKL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), cáncer de ovario, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), osteosarcoma (OS), carcinoma colorrectal (CRC), neuroblastoma y glioblastoma.

30. Uso según la reivindicación 28, en el que los trastornos neurodegenerativos se seleccionan de las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington, síndrome de Down, retraso mental y defectos motores.

31. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.

32. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal de adición de éste con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, en la fabricación

de un medicamento pretendido para el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos o trastornos metabólicos.

33. Combinación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 con un agente anticanceroso seleccionado de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, anti-metabolitos, inhibidores del proteasoma, inhibidores de quinasa, inhibidores de rutas de señalización, inhibidores de fosfatasa, inductores de la apoptosis y anticuerpos.

34. Composición farmacéutica que comprende una combinación según la reivindicación 33 en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35. Combinación según la reivindicación 33 para uso en el tratamiento del cáncer.

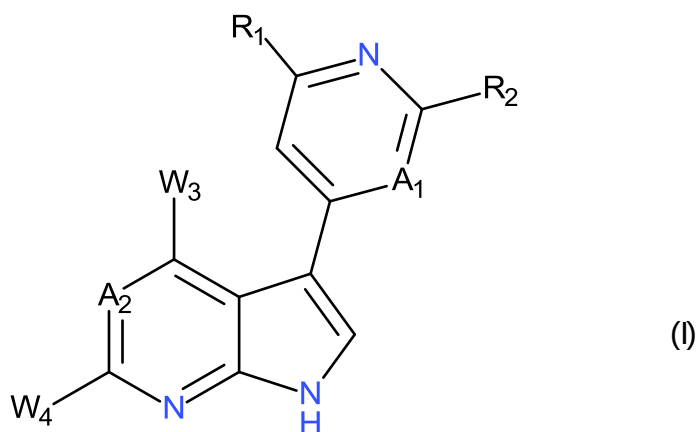
36. Uso de una combinación según la reivindicación 33 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.

37. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en el tratamiento del cáncer que requiere radioterapia.

RESUMEN

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDINA, UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Compuestos de fórmula (I):



en la que R₁, R₂, W₃, W₄, A₁, y A₂ son como se definen en la descripción.

PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT))

Referencia del expediente del solicitante o mandatario VER239353	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN	Véase formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 a continuación
Solicitud internacional n° PCTEP2016/073403	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 30 de Septiembre de 2016 (30-09-2016)	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 30 de Septiembre de 2015 (30-09-2015)
Solicitante LES LABORATOIRES SERVIER		

Este informe de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También se acompaña una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en este informe.

1. Base del informe

a. En lo que se refiere al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó
☐ una traducción de la solicitud internacional a _____, que es el idioma de una traducción remitida con el objeto de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.(a) y 23.1.(b))

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha establecido tomando en consideración la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Autoridad en virtud de la regla 91 (regla 43.6bis(a)).

c. ☐ En lo que se refiere a las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos divulgadas en la solicitud internacional, véase el Recuadro N° I.

2. ☐ Se ha encontrado que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (ver Recuadro N° II)

3. ☐ Hay falta unidad de invención (ver Recuadro N° III)

4. Con respecto al título,

- ☐ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante
☒ el texto ha sido establecido por esta Autoridad con la siguiente redacción:

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLO[2,3-D]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DUALES DYRK1/CLK1

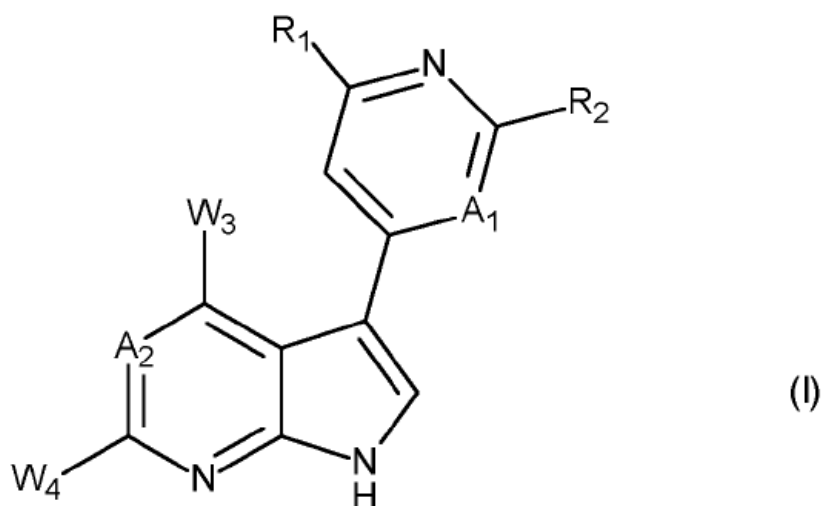
5. Con respecto al resumen,

- ☐ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.
☒ el texto ha sido establecido, según la Regla 38.2, por esta Autoridad, tal como aparece en el Recuadro N° IV. El solicitante puede presentar comentarios a esta Autoridad, en el plazo de un mes desde la fecha de expedición de este informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los dibujos,

- a. la figura de los dibujos a publicar junto con el resumen es la Figura n° ____
☐ propuesta por el solicitante
☐ propuesta esta Autoridad, debido a que el solicitante no ha propuesto ninguna figura.
☐ propuesta por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.
- b. ☐ ninguna de las figuras se va a publicar con el resumen

Recuadro IV Texto del resumen (continuación del punto 5 de la primera hoja)



Compuestos de fórmula (I) útiles para el tratamiento del cáncer, trastornos neurodegenerativos y trastornos metabólicos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61P35/00 A61P25/16 A61P25/28
A61K31/437 A61K31/519

ADD.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)

C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 2014/001973 A1 (PFIZER [US]) 3 Enero 2014 (03-01-2014) página 18, línea 19 - página 29, línea 25; reivindicación 1	1-37
X	WO 2015/092592 A1 (PFIZER [US]) 25 Junio 2015 (25-06-2015) página 13, línea 13 - página 15, línea 9; reivindicación 1	1-37
X	EP 2 125 803 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV PARIS CURIE [FR]; UNIV CLAUDE BERNAR) 2 Diciembre 2009 (02-12-2019) párrafo [0190]; reivindicaciones 1, 11, 12	1-37



En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.



Véase el anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de los documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención
- "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado
- "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

20 Octubre 2016

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

31/10/2016

Nombre y dirección postal de la ISA

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HL Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Miniejew, Catherine

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familia de patentes

No. de solicitud internacional

PCT/EP2016/073403

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2014001973 A1	03-01-2014	AR 091628 A1	18-02-2015
		AU 2013282869 A1	15-01-2015
		CA 2878054 A1	03-01-2014
		CL 2014003566 A1	10-04-2015
		CN 104395315 A	04-03-2015
		CN 105732639 A	06-07-2016
		CO 7160063 A2	15-01-2015
		CR 20140566 A	09-01-2015
		DO P2014000303 A	15-03-2015
		EA 201492125 A1	30-06-2015
		EP 2867236 A1	06-05-2015
		GT 201400301 A	02-06-2015
		HK 1204619 A1	27-11-2015
		JP 2015522002 A	03-08-2015
		KR 20150027267 A	11-03-2015
		MD 20140130 A2	30-04-2015
		PE 01532015 A1	05-02-2015
		PH 12014502886 A1	23-02-2015
		SG 11201408044Q A	29-01-2015
		TN 2014000537 A1	30-03-2016
		TW 201414736 A	16-04-2014
		US 2014005183 A1	02-01-2014
		US 2015366874 A1	24-12-2015
		UY 34883 A	31-01-2014
		WO 2014001973 A1	03-01-2014

WO 2015092592 A1	25-06-2015	CA 2933767 A1	25-06-2015
		EP 3083618 A1	26-10-2016
		WO 2015092592 A1	25-06-2015

EP 2125803 A1	02-12-2009	CA 2678007 A1	30-10-2008
		EP 2125803 A1	02-12-2009
		FR 2912744 A1	22-08-2008
		JP 2010518153 A	27-05-2010
		US 2010184790 A1	22-07-2010
		WO 2008129152 A1	30-10-2008



(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2016/073403

(22) International Filing Date:

30 September 2016 (30.09.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

15/59259 30 September 2015 (30.09.2015) FR

(71) Applicants: **LES LABORATOIRES SERVIER**
 [FR/FR]; 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes (FR). **VER-**
NALIS (R&D) LIMITED [GB/GB]; 100 Berkshire Place,
 Wharfedale Road, Berkshire, Winnersh Berkshire RG41
 5RD (GB).

(72) Inventors: **FIUMANA, Andrea**; 16 Langham way, Ely,
 Cambs, Ely Cambridgeshire CB6 1DZ (GB). **FOLOPPE,**
Nicolas; 14 Janes Court, Cambridge, Cambs, Cambridge,
 Cambridgeshire CB1 3JJ (GB). **RAY, Stuart**; 5 Daniels
 Park, Milton, Cambridgeshire CB24 6UD (GB). **WALMS-**
LEY, David; 65 Collier Close, Ely, Cambs, Ely Cam-
 bridgeshire CB6 3WQ (GB). **KOTSCHY, András**; Álmos
 Vezér u.4, 2045 Törökbálint (HU). **BURBRIDGE,**
Michaël, Frank; 13, rue Emile Zola, 78480 Verneuil-sur-
 Seine (FR). **CRUZALEGUI, Francisco, Humberto**; 40
 Riddings Lane, Northwich, Cheshire, Northwich Cheshire
 CW8 1NA (GB).

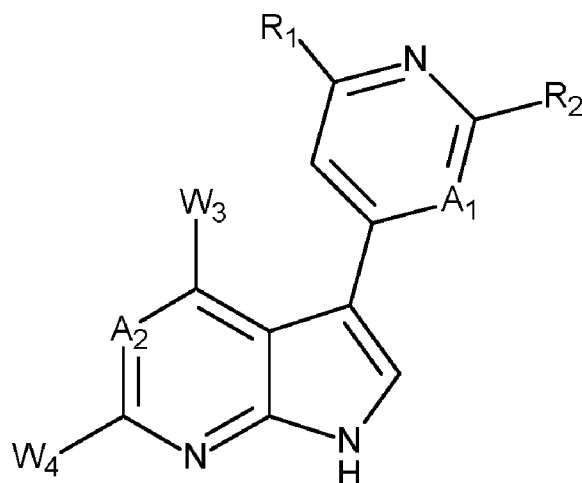
(74) Common Representative: **LES LABORATOIRES SER-**
VIER; 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes (FR).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
 GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
 TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
 TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
 DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,

[Continued on next page]

(54) Title: NEW PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS DUAL DYRK1/CLK1 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: (Formula I) Compounds of formula (I) usefull for the treatment of cancer, neurodegenerative disorders and metabolic disorders.



LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, **Published:**
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, — *with international search report (Art. 21(3))*
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

NEW PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS DUAL DYRK1/CLK1 INHIBITORS

The present invention relates to new pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives, to a process for
5 their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The compounds of the present invention are new and have very valuable pharmacological characteristics in the field of oncology.

The present invention relates to the use of dual DYRK1 / CLK1 inhibitors in the treatment of cancer, neurodegenerative disorders and metabolic disorders.

10 In cancer, the dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinases DYRK1A and DYRK1B have been demonstrated to control several pathways that enhance cancer cell proliferation, migration and metastasis, induce resistance to cell death and repress responses to conventional and targeted anti-cancer therapies [Abbassi *et al*, Pharmacol Ther. 2015;151:87-98; Ionescu *et al*, Mini Rev Med Chem. 2012;12(13):1315-29; Friedman *et al*, J Cell Biochem. 2007;102(2):274-9; Yoshida *et al*, Biochem Pharmacol.
15 2008;76(11):1389-94]. Reported substrates of DYRK1A that are involved in this regulation of cancer progression and resistance to therapy include the transcription factors GLI1, STAT3 and FOXO1 [Mao *et al*, J Biol Chem. 2002;277(38):35156-61; Matsuo *et al*, J Immunol Methods 2001;247:141–51; Woods *et al*, Biochem J. 2001;355(Pt 3):597-607].
20 DYRK1A is also believed to stabilise cancer-associated tyrosine kinase receptors such as EGFR and FGFR *via* interaction with the protein Sprouty2 [Ferron *et al*, Cell Stem Cell. 2010;7(3):367-79; Aranda *et al*, Mol Cell Biol. 2008;28(19):5899-911]. DYRK1A, and also DYRK1B, have been shown to be required for the induction of cell quiescence in response to treatment of cancer cells by chemotherapeutic agents and targeted therapies.
25 This is important since it is known that quiescent cancer cells are relatively insensitive to most anti-cancer drugs and radiation [Ewton *et al*, Mol Cancer Ther. 2011;10(11):2104-14; Jin *et al*, J Biol Chem. 2009;284(34):22916-25]. For example, DYRK1A activates the DREAM multisubunit protein complex, which maintains cells in quiescence and protects against apoptosis [Litovchick *et al*, Genes Dev. 2011;25(8):801-13]. DYRK1B has been

demonstrated to prevent cell-cycle exit in response to chemotherapy *via* phosphorylation of Cyclin D1 [Zou *et al*, J Biol Chem. 2004;279(26):27790-8]. DYRK1B has also been shown to protect against chemotherapy through a reduction in reactive oxygen species content [Hu *et al*, Genes Cancer. 2010;1(8):803-811].

5 It is thus clear that the use of DYRK1A / DYRK1B inhibitors would constitute a novel anti-cancer treatment in a wide variety of cancers when used either alone or in combination with conventional therapy, radiation or targeted therapies as a strategy to combat resistance.

The role of DYRK1A in neurological disorders is well established. DYRK1A is associated
10 with neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, as well as with Down's syndrome, mental retardation and motor defects and [Abbassi *et al*, Pharmacol Ther. 2015;151:87-98; Beker *et al*, CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(1):26-33; Dierssen, Nat Rev Neurosci. 2012 Dec;13(12):844-58]. DYRK1A has been identified as a major kinase phosphorylating the microtubule-
15 associated protein TAU, leading to the formation of neurotoxic neurofibrillary tangles and neurodegeneration as seen in Alzheimer's [Azorsa *et al*, BMC Genomics. 2010;11:25]. DYRK1A also alters the splicing of TAU pre-mRNA leading to an imbalance between TAU isoforms which is sufficient to cause neurodegeneration and dementia [Liu *et al*, Mol Neurodegener. 2008;3:8]. It is not surprising, therefore, that DYRK1A is believed to be
20 causally involved in the development of Alzheimer-like neurodegenerative diseases in Down Syndrome patients, where three copies of the *DYRK1A* gene are present on chromosome 21. In these individuals, increased DYRK1A activity also causes premature neuronal differentiation and a decrease in mature neurones [Hämmerle *et al*, Development. 2011;138(12):2543-54].

25 It is thus clear that the use of DYRK1A inhibitors would offer a novel therapeutic approach for the treatment of neurodegenerative disorders, in particular Alzheimer's disease, as well as for other neurological conditions such as Down's syndrome.

The CDC2-like kinase (CLK) family contains four isoforms (CLK1-4) which are important in regulating the function of the spliceosome complex [Fedorov *et al*, Chem Biol.
30 2011;18(1):67-76]. This complex, comprised of small nuclear RNAs (snRNA) and a large number of associated proteins, regulates the splicing of pre-mRNAs to give mature protein-encoding mRNAs. CLK1 is known to regulate the activity of the spliceosome *via*

phosphorylation of the constituent serine–arginine-rich (SR) proteins [Bullock *et al*, Structure. 2009;17(3):352-62]. By controlling the activity of the spliceosome in this way, many genes are able express more than one mRNA leading to diversity in the translated proteins. The alternative protein isoforms transcribed from the same gene will often have
5 different activities and physiological functions. Deregulation of alternative splicing has been linked to cancer, where a number of cancer-related proteins are known to be alternatively spliced [Druillennec *et al*, J Nucleic Acids. 2012;2012:639062]. An example of an alternatively spliced protein in cancer is Cyclin D1, important for the progression of cancer cells through the cell cycle [Wang *et al*, Cancer Res. 2008;68(14):5628-38].

10 It is thus clear that the use of CLK1 inhibitors would constitute a novel anti-cancer treatment in a wide variety of cancers when used either alone or in combination with conventional therapy, radiation or targeted therapies.

Alternative splicing regulated by CLK1 has also been described to play a role in neurodegenerative diseases, including Alzheimer's and Parkinson's, *via* phosphorylation of
15 the SR proteins of the spliceosome [Jain *et al*, Curr Drug Targets. 2014;15(5):539-50]. In the case of Alzheimer's, CLK1 is known to regulate the alternative splicing of the microtubule-associated protein TAU leading to an imbalance between TAU isoforms which is sufficient to cause neurodegeneration and dementia [Liu *et al*, Mol Neurodegener. 2008;3:8].

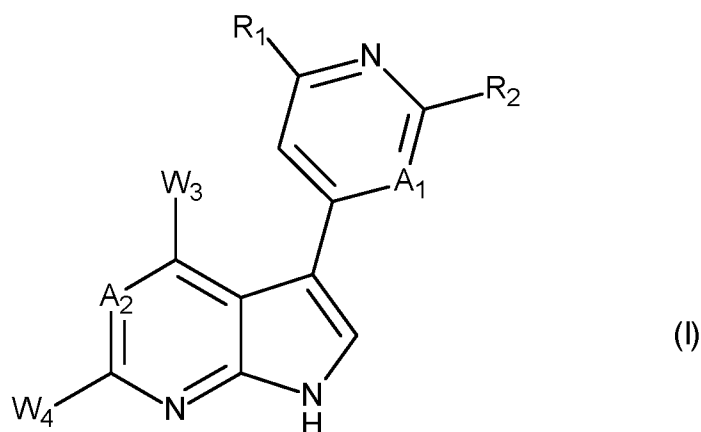
20 It is thus clear that the use of CLK1 inhibitors would offer a novel therapeutic approach for the treatment of neurodegenerative disorders, in particular Alzheimer's disease, as well as for other neurological conditions such as Parkinson's.

In the treatment of both cancer and neurological disease, there is thus undoubtedly an urgent need for compounds which potently inhibit the DYRK1 and CLK1 kinases whilst
25 not affecting other closely-related kinases. The DYRK1 and CLK1 kinases are members of the CMGC group, which includes the CDK and the GSK kinases, the chronic inhibition of which is believed to be a cause of toxicity to the patient. For example, common toxicities observed in the clinic with CDK inhibition are similar to those observed with conventional cytotoxic therapy, and include hematologic toxicity (leukopenia and thrombocytopenia),
30 gastrointestinal toxicity (nausea and diarrhea), and fatigue [Kumar *et al*, Blood. 2015;125(3):443-8]. The present invention describes a new class of DYRK1 / CLK1

inhibitors which are highly selective for DYRK1 and CLK1 over these other kinases and which would thus be suitable for use in the treatment of these pathologies.

Diabetes type 1 and type 2 both involve deficiency of functional pancreatic insulin-producing beta cells. Restoring functional beta-cell mass is thus an important therapeutic goal for these diseases which affect 380 million people worldwide. Recent studies have shown that DYRK1A inhibition promotes human beta-cell proliferation in vitro and in vivo and, following prolonged treatment, can increase glucose-dependent insulin secretion [Dirice *et al*, Diabetes. 2016;65(6):1660-71; Wang *et al*, Nat Med. 2015;21(4):383-8]. These observations clearly suggest that the use of potent and selective DYRK1A inhibitors would offer a novel therapeutic approach for the treatment and/or prevention of metabolic disorders including diabetes and obesity.

The present invention relates more especially to compounds of formula (I):



wherein:

- ◆ R₁ and R₂, each independently of the other, represent a hydrogen atom, a halogen atom, -NR₅R₅' or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- ◆ W₃ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₂, -Cy₁, -Cy₁-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂, -Cy₁-O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂, -(C₁-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkenylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkynylene-Cy₁, -(C₁-C₆)alkylene-O-Cy₁, it

being understood that the alkylene moieties defined hereinbefore may be linear or branched,

- ◆ W₄ represents a cyano group, a cycloalkyl group, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkenyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkynyl group optionally substituted by a cycloalkyl group,
- ◆ R₅ and R₅', each independently of the others, represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- ◆ R_a and R_b, each independently of the other, represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- ◆ A₁ and A₂, each independently of the other, represent CH or a nitrogen atom,
- ◆ Cy₁, Cy₂ and Cy₃, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group,

wherein:

- "aryl" means a phenyl, naphthyl, biphenyl or indenyl group,
- "heteroaryl" means any mono- or bi-cyclic group composed of from 5 to 10 ring members, having at least one aromatic moiety and containing from 1 to 4 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,
- "cycloalkyl" means any mono- or bi-cyclic, non-aromatic, carbocyclic group containing from 3 to 11 ring members, which may include fused, bridged or spiro ring systems,
- "heterocycloalkyl" means any mono- or bi-cyclic, non-aromatic, condensed or spiro group composed of from 3 to 10 ring members and containing from 1 to 3 hetero atoms or groups selected from oxygen, sulphur, SO, SO₂ and nitrogen, which may include fused, bridged or spiro ring systems,
- “-(C₀-C₆)alkylene-“ refers either to a covalent bond (-C₀alkylene-) or to an alkylene group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

it being possible for the aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl groups so defined and the alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkynylene to be substituted by from 1 to 4 groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, linear or branched (C₂-C₆)alkenyl group, linear or branched (C₂-C₆)alkynyl group, linear or branched

(C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by -NR_cR_d or by from 1 to 3 halogen atoms, linear or branched (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (or *N*-oxide where appropriate), nitro, cyano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, linear or branched (C₁-C₆)polyhaloalkyl, or halogen, it being understood that R_c and R_d independently of one another represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

to their enantiomers and diastereoisomers, and to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid etc.

Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned, without implying any limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, *tert*-butylamine etc.

Advantageously, R₁ represents a hydrogen and R₂ a -NH₂ group.

In one embodiment of the invention, A₁ represents a CH group.

In another embodiment of the invention, A₁ represents a nitrogen atom.

In a preferred embodiment of the invention, A₂ represents a nitrogen atom.

Alternatively, A₂ represents a CH group. When A₂ represents a CH group, A₁ represents preferably a CH group.

In another embodiment of the invention, W₃ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_a-(C₁-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂,

-NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₂, -Cy₁-O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂,
 -(C₁-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkenylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkynylene-Cy₁, -(C₁-C₆)alkylene-
 O-Cy₁, it being understood that the alkylene moieties defined hereinbefore may be linear
 or branched.

- 5 Alternatively, W₃ represents a Cy₁ group selected from: 1,3-benzodioxolyl, 1*H*-indolyl, phenyl, pyridinyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1-benzothiophenyl, 1-benzofuranyl, 3,4-dihydronaphthalenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazinyl, wherein the preceding groups are optionally substituted according to the definition mentioned previously.
- 10 In an other embodiment, W₃ represents: (i) a -NR_a-Cy₁ group, wherein Cy₁ represents a group selected from: phenyl, 2,3-dihydro-1*H*-indene and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, wherein the preceding groups are optionally substituted according to the definition mentioned previously; or (ii) a -NR_a-(C₁-C₆)alkylene-Cy₁ group, wherein Cy₁ represents a group selected from: phenyl, pyridinyl, furanyl, thiophenyl, 1*H*-pyrazolyl, 1,3-thiazolyl,
- 15 1,2-oxazolyl, cyclohexyl, cyclopropyl and 1*H*-indolyl, wherein the preceding groups are optionally substituted according to the definition mentioned previously.

In a specific embodiment, W₃ represents a -phenylene-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂.

- More preferably, W₃ represents -O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₁ or -NR_a-(C₁-C₆)alkylene-Cy₁, wherein Cy₁ is a phenyl or a pyridinyl group, these latter group being optionally
- 20 substituted by one or two groups selected from methoxy, methyl or halogen.

Preferred W₄ groups are as follows: methyl ; propan-2-yl ; prop-1-en-2-yl ; ethenyl ; cyano ; ethynyl ; cyclopropyl ; cyclopropylethynyl. Methyl group is even more preferred.

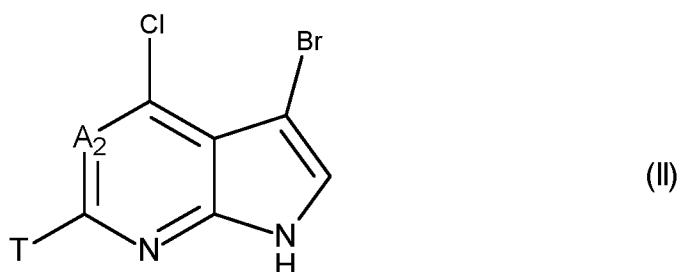
Preferred compounds according to the invention are included in the following group:

- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-
 25 *d*]pyrimidin-4-amine,

- 4-[2-methyl-4-(thiophen-3-ylmethoxy)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5 - 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-*N*-(2-methylbenzyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 10 - 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-*N*-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 15 - 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,

their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

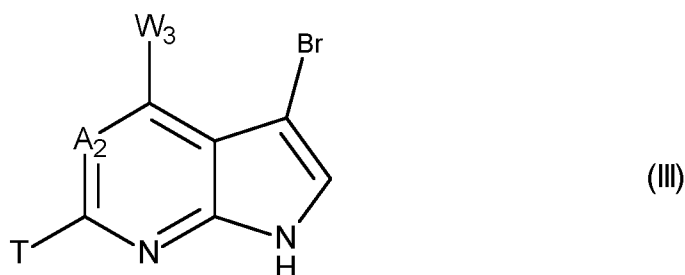
The invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I),
 20 which process is characterised in that there is used as starting material the compound of formula (II):



wherein T represents a halogen atom, a methane-sulfanyl group, a cycloalkyl group or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and A₂ is as defined in formula (I),

which compound is subjected to a nucleophilic substitution in the presence of an appropriate alcohol or amine derivative, or subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,

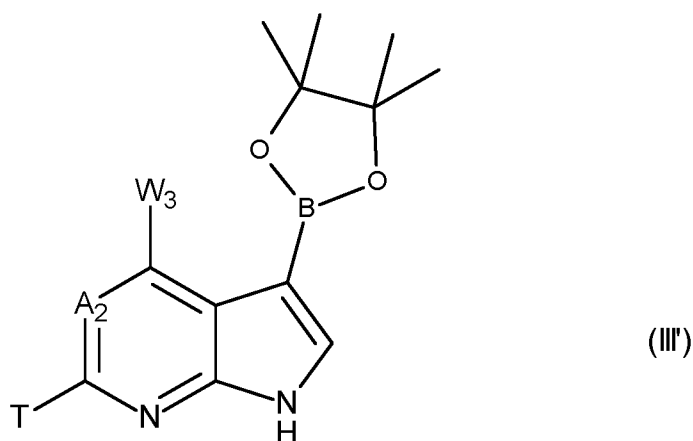
to yield the compound of formula (III) :



wherein T is as defined previously, A₂ and W₃ are as defined in formula (I),

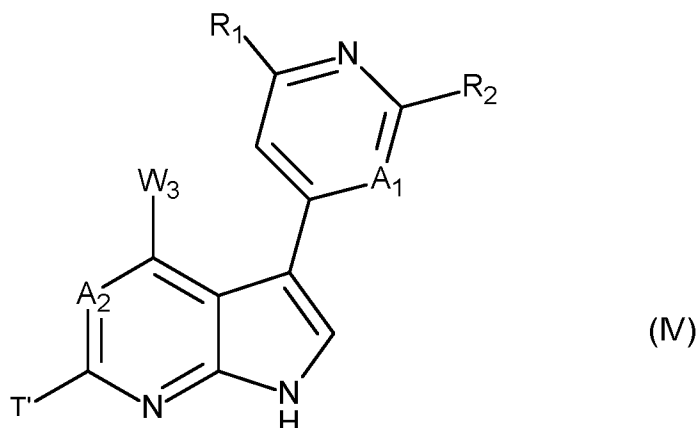
which compound of formula (III) is either :

- (i) converted into its methanesulfonyl derivative when T represents a methanesulfonyl group, then reacted with NaCN and further subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,
- (ii) or directly subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,
- (iii) or subjected to coupling with 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane to yield :



which compound of formula (III') is further reacted with the appropriate halide,

to yield compound of formula (IV) :



wherein T' represents a halogen atom, a cyano group, a cycloalkyl group or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and A₁, A₂, R₁, R₂ and W₃ are as defined in formula (I),

which compound of formula (IV):

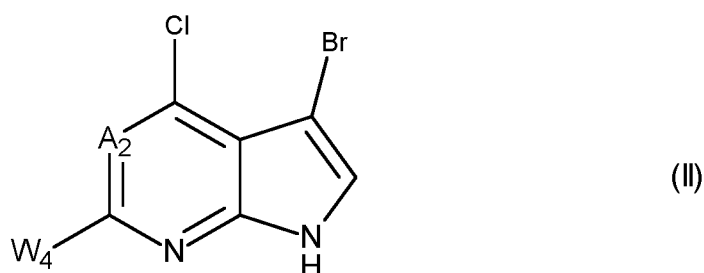
- 5 - may be subjected to coupling with an appropriate alkynyl (or alkenyl) boronic acid derivative or alkynyl (or alkenyl) (trifluoro)borate derivative salt, when T' represents a halogen atom,

to yield the compounds of formula (I),

- 10 which compound of formula (I) may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique,

- it being understood that, at any time considered appropriate in the course of the above-described process, certain groups (hydroxy, amino...) of the reagents or intermediates of synthesis may be protected and then deprotected according to the requirements of synthesis.
- 15

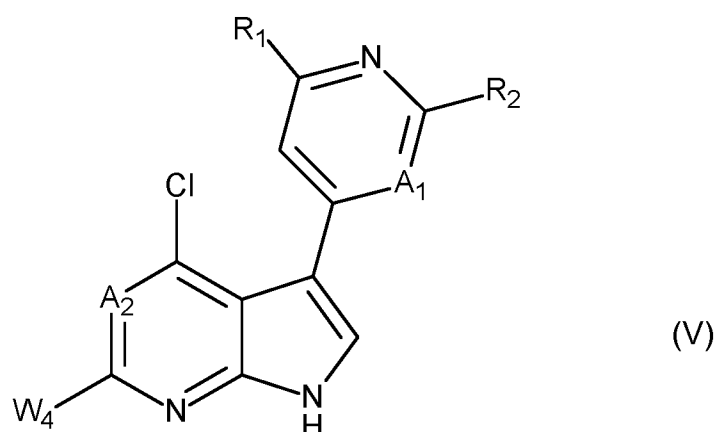
The invention relates also to an alternative process for the preparation of compounds of formula (I), which process is characterised in that there is used as starting material the compound of formula (II):



wherein W_4 and A_2 are as defined in formula (I),

which compound of formula (II) is subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,

5 to yield compound of formula (V):



wherein A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , and W_4 are as defined in formula (I),

which compound of formula (V) is either subjected to a nucleophilic substitution, or subjected to a coupling reaction with an appropriate boronic acid derivative, or subjected to a coupling with a compound of formula $\equiv R_3$, wherein R_3 represents a hydrogen

10 or Cy_1 ,

to yield the compounds of formula (I),

which compound of formula (I) may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically

acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique,

it being understood that, at any time considered appropriate in the course of the above-described process, certain groups (hydroxy, amino...) of the reagents or intermediates of synthesis may be protected and then deprotected according to the requirements of synthesis.

The compound of formula (II), the alcohol and amino derivatives, the boronic acid derivatives, the borate salt derivatives and $\equiv\text{C}-\text{R}_3$ mentioned above are either commercially available or can be obtained by the person skilled in the art using conventional chemical reactions described in the literature.

Pharmacological study of the compounds of the invention has shown that they are powerful DYRK1/CLK1 inhibitors which are highly selective for DYRK1 and CLK1 over other kinases such as CDK9.

More especially, the compounds according to the invention will be useful in the treatment of chemo- or radio-resistant cancers.

Among the cancer treatments envisaged there may be mentioned, without implying any limitation, haematological cancer (lymphoma and leukemia) and solid tumors including carcinoma, sarcoma, or blastoma. There may be mentioned more preferably acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL), acute lymphoblastic leukaemia (ALL), ovarian cancer, pancreatic cancer, gastrointestinal stromal tumours (GIST), osteosarcoma (OS), colorectal carcinoma (CRC), neuroblastoma and glioblastoma.

In another embodiment, the compounds of the invention will be useful in the treatment of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, as well as with Down's syndrome, mental retardation and motor defects.

Alternatively, the compounds of the invention could be used in the treatment and/or prevention of metabolic disorders including diabetes and obesity.

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula (I) in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral, nasal, per- or trans-cutaneous, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, especially tablets or dragées, sublingual tablets, sachets, paquets, capsules, glossettes, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, and drinkable or injectable ampoules.

The dosage varies according to the sex, age and weight of the patient, the administration route, the nature of the therapeutic indication, or of any associated treatments, and ranges from 0.01 mg to 5 g per 24 hours in one or more administrations.

Furthermore, the present invention relates also to the combination of a compound of formula (I) with an anticancer agent selected from genotoxic agents, mitotic poisons, anti-metabolites, proteasome inhibitors, kinase inhibitors, signaling pathway inhibitors, phosphatase inhibitors, apoptosis inducers and antibodies, and also to pharmaceutical compositions comprising that type of association and their use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of cancer.

The combination of a compound of formula (I) with an anticancer agent may be administered simultaneously or sequentially. The administration route is preferably the oral route, and the corresponding pharmaceutical compositions may allow the instantaneous or delayed release of the active ingredients. The compounds of the combination may moreover be administered in the form of two separate pharmaceutical compositions, each containing one of the active ingredients, or in the form of a single pharmaceutical composition, in which the active ingredients are in admixture.

The compounds of the invention may also be used in association with radiotherapy in the treatment of cancer.

List of abbreviations

	Abbreviation	Name
	Ac	acetyl
	aq.	Aqueous
5	Bn	benzyl
	Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl protecting group
	dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
	DCM	dichloromethane
	DEAD	diethyl azodicarboxylate
10	DIBAL	diisobutylaluminium hydride
	DMAP	4-diméthylaminopyridine
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
	DMSO	dimethyl sulfoxide
	dtbpf	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocene
15	eq.	equivalent
	Et	ethyl
	IPA	isopropanol
	HPLC-MS	liquid chromatography–mass spectrometry
	LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
20	mCBPA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
	Me	methyl
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
	ⁿ BuPAd ₂	<i>n</i> -butyldiademantylphosphine
25	Pd/C	palladium on carbon
	Ph	phenyl
	PPh ₃	triphenylphosphine
	pTSA	<i>para</i> -toluenesulfonic acid
	RT	retention time
30	sat.	saturated

SEM	[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

5 General Procedures

All reagents obtained from commercial sources were used without further purification. Anhydrous solvents were obtained from commercial sources and used without further drying. Flash chromatography was performed with pre- packed silica gel cartridges (Strata SI-1 ; 61Å, Phenomenex, Cheshire UK or 1ST Flash II, 54Å, Argonaut, Hengoed, UK) or
10 by automated flash chromatography using a Combiflash R_f apparatus (Teledyne Isco Inc.) using RediSep R_f preppacked silica columns (Teledyne Isco Inc.) or SilaSep pre-packed columns (Silicycle Inc.). Thin layer chromatography was conducted with 5 x 10 cm plates coated with Merck Type 60 F₂₅₄ silica gel.

The compounds of the present invention were characterized by high performance liquid
15 chromatography-mass spectroscopy (HPLC-MS) on either an Agilent HP1200 Rapid Resolution Mass detector 6140 multimode source *M/z* range 150 to 1000 amu or an Agilent HP1100 Mass detector 1946D ESI source *M/z* range 150 to 1000 amu. The conditions and methods listed below are identical for both machines.

Column for 7.5 min run: GeminiNX, 5 µm, C18, 30 x 2.1 mm (Phenomenex) or Zorbax
20 Eclipse Plus, 3.5 µm, C18, 30 x 2.1 mm (Agilent). Temperature: 35 °C.

Column for 3.75 min run: GeminiNX, 5µm, C18, 30 x 2.1 mm (Phenomenex) or Zorbax Eclipse Plus, 3.5 µm, C18, 30 x 2.1 mm (Agilent). Temperature: 35 °C.

Column for 1.9 min run: Kinetex, 2.5 µm, C18, 50 x 2.1 mm (Phenomenex) or Accucore, 2.6 µm, C18, 50 x 2.1 mm.

25 Temperature: 55 °C.

Mobile Phase: A - H₂O + 10 mmol / ammonium formate + 0.08% (v/v) formic acid at pH ca 3.5.

B - 95% Acetonitrile + 5% A + 0.08% (v/v) formic acid.

Injection Volume: 1 µL

30 Method A "Short" method gradient table, either positive (pos) or positive and negative (pos / neg) ionisation

Time (min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)	Flow (mL/min)
0	95	5	1
0.25	95	5	1
2.50	5	95	1
2.55	5	95	1.7
3.60	5	95	1.7
3.65	5	95	1
3.70	95	5	1
3.75	95	5	1

Method B "Super Short" method gradient table, either positive (pos) or positive and negative (pos / neg) ionisation

Time (min)	Solvent A (%)	Solvent B (%)	Flow (mL/min)
0	95	5	1.3
0.12	95	5	1.3
1.30	5	95	1.3
1.35	5	95	1.6
1.85	5	95	1.6
1.90	5	95	1.3
1.95	95	5	1.3

Detection: UV detection at 230, 254 and 270 nm.

The compounds of the present invention were also characterized by Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Analysis was performed with a Bruker DPX-400 spectrometer and proton NMR spectra were measured at 400 MHz. The spectral reference was the known chemical shift of the solvent. Proton NMR data is reported as follows: chemical shift (δ) in ppm, followed by the multiplicity, where s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, dm = doublet of multiplets, ddd = doublet of double doublets, td = triplet of doublets, qd = quartet of doublets and br = broad, and finally the integration.

Some compounds of the invention were purified by preparative HPLC. These were performed on a Waters FractionLynx MS autopurification system, with a Gemini® 5 μ m C18(2), 100 mm $\times$ 20 mm i.d. column from Phenomenex, running at a flow rate of 20 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ with UV diode array detection (210–400 nm) and mass-directed collection.

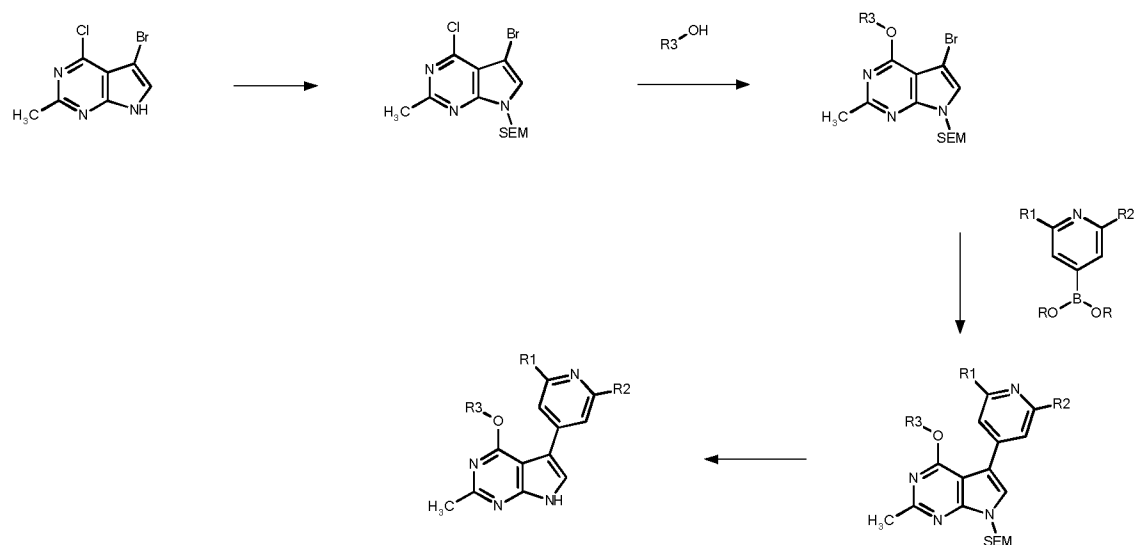
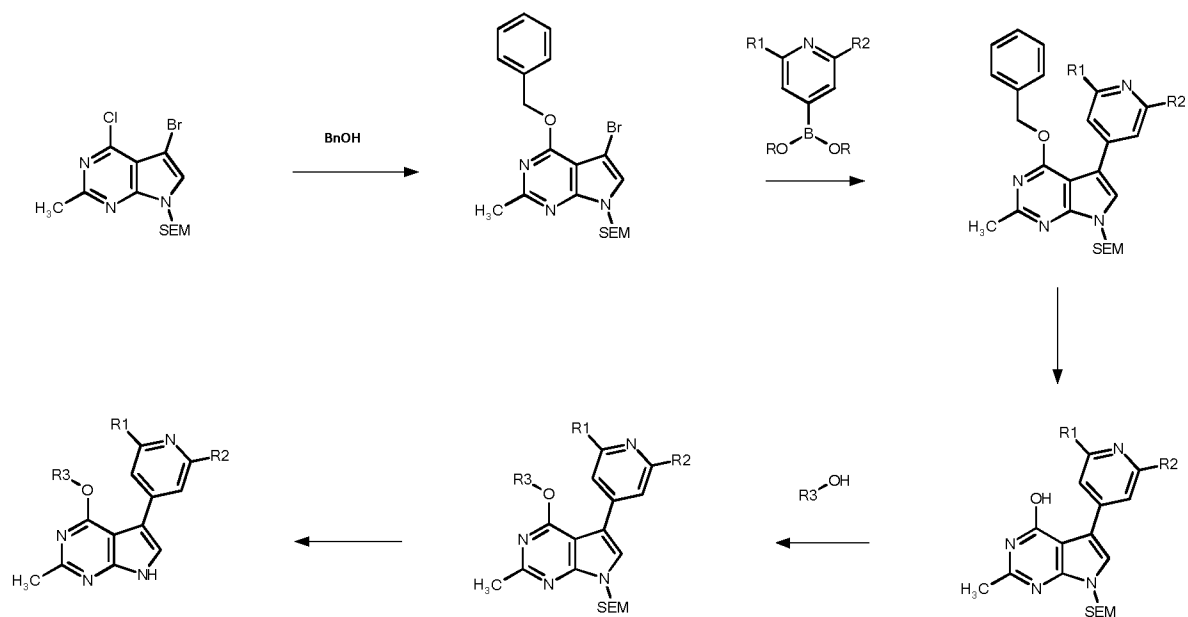
5 At pH 4: solvent A = 10 mM ammonium acetate in HPLC grade water + 0.08% v/v formic acid. Solvent B = 95% v/v HPLC grade acetonitrile + 5% v/v solvent A + 0.08% v/v formic acid.

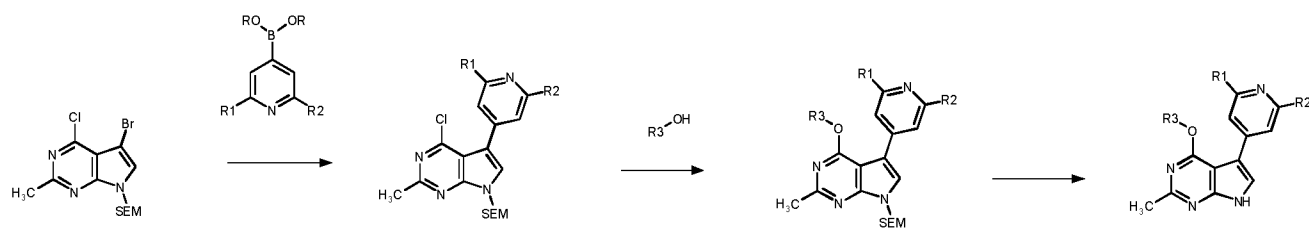
At pH 9: solvent A = 10 mM ammonium acetate in HPLC grade water + 0.08% v/v ammonia solution. Solvent B = 95% v/v HPLC grade acetonitrile + 5% v/v solvent A +
10 0.08% v/v ammonia solution.

The mass spectrometer was a Waters Micromass ZQ2000 spectrometer, operating in positive or negative ion electrospray ionisation modes, with a molecular weight scan range of 150 to 1000.

Some compounds of the present invention were characterised using an Agilent 1290
15 Infinity II series instrument connected to an Agilent TOF 6230 single quadrupole with an ESI source. High resolution mass spectra were recorded in positive-negative switching mode ionization unless otherwise stated. UV detection was by diode array detector at 230, 254 and 270 nm. Column: Thermo Accucore 2.6 μ M C18, 50x2 mm, at 55 °C column temperature. Buffer A: Water /10 mM ammonium formate / 0.04% (v/v) formic acid
20 pH=3.5. Buffer B: Acetonitrile / 5.3 % (v/v) A / 0.04% (v/v) formic. (Injection volume: 1 μ L).

The following Preparations and Examples illustrate the invention without limiting it in any way.

General Procedure I**General Procedure II**

General Procedure III

In General Procedures I, II and III :

- R₁ and R₂ are as defined in formula (I),

- R₃ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁,
 5 -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, it being understood that Cy₁ and Cy₂, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group.

Example 1: 4-methoxy-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Step 1: 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-
 10 d]pyrimidine (**Preparation 1**)

To a solution of 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 4.06 mmol) in DMF (30 mL) was added NaH (60% in mineral oil, 1 eq) at 0 °C under N₂. The reaction mixture was stirred for 30 min before adding SEM-Cl (1.1 eq) at 0 °C and allowed to warm to room temperature overnight under N₂. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (100 mL), washed with brine (4 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (1.18 g, 3.13 mmol, 77%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.67–3.57 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 0.98–0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.59 min; *m/z* = RT = 1.59 min; *m/z* = 377 [M+H]⁺

Step 2: 5-bromo-4-methoxy-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Preparation 2)

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 2 eq) in THF (10 mL) was added MeOH (1.3 eq) dropwise at 0 °C under N₂. Stirred for 10 min before adding a solution of the compound obtained in Step 1 (0.5 g, 1.3 mmol) in THF (3 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and allowed to warm to room temperature over 1 hour. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NH₄Cl solution (20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the product (0.494 g, 1.3 mmol, 100%) as a clear oil. The compound was used without further purification.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.64–3.55 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.97 – 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.53 min; *m/z* = 374 [M+H]⁺

Step 3: 4-methoxy-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Preparation 3)

The compound obtained in Step 2 and (pyridin-4-yl)boronic acid (1.5 eq) were dissolved in THF/water (6:1, 5 mL) under N₂. Potassium carbonate (3 eq) and Pd(dtbpf)Cl₂ (10% wt) were added and the resulting mixture was degassed under N₂ for 5 minutes. The reaction mixture was heated at 120 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.11 g, 0.30 mmol, 44%) as an oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67–8.61 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.83–7.77 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 0.99 – 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 1.37 min; *m/z* = 371 [M+H]⁺

Step 4: 4-methoxy-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Preparation 4)

To a solution of the compound obtained in Step 3 (0.11 g, 0.3 mmol) in THF (3 mL) was added ethylenediamine (5 eq) followed by TBAF (1M solution in THF, 5 eq). The reaction

was heated at 120 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and EtOAc (10 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was then triturated with EtOAc to give the product (15 mg, 0.06 mmol, 21%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

LC/MS (method A): RT = 1.49 min; *m/z* = 241 [M+H]⁺

Example 6: 2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-[(3*R*)-piperidin-3-ylmethoxy]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

*Step 1: 4-(benzyloxy)-5-bromo-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine*

Starting from 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**Example 1, Step 1**) (5 g, 13.27 mmol) and benzyl alcohol (1.3 eq) following procedure described in **Preparation 2**, the desired product (5.4 g, 12 mmol, 91%) was obtained as a light yellow oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 0.97 – 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 3.04 min; *m/z* = 450 [M+H]⁺

*Step 2: 4-(benzyloxy)-2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine*

Starting from the compound obtained in Step 1 (2 g, 4.46 mmol) and (2-methylpyridin-4-yl)boronic acid (1.2 eq) following procedure described in **Preparation 3**. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (1.311 g, 2.8 mmol, 64%) as a brown oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 – 7.40 (m, 7H), 5.67 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Step 3: 2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ol (**Preparation 5**)

A suspension of the compound obtained in Step 2 (1.311 g, 2.8 mmol) and Pd/C (10% in wt) in EtOH (40 mL) was agitated under H₂ at room temperature for 2h. The suspension was filtered through a plug of celite and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with isohexane to give the product (0.886 g, 2.39 mmol, 84%) as an off-white solid
¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.47 – 8.40 (m, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.92 (dd, 2H), 0.00 (s, 9H).

Step 4: *tert*-butyl (3*R*)-3-({[2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}methyl)piperidine-1-carboxylate (**Preparation 6**)

To a solution of the compound obtained in Step 3 (100 mg, 0.27 mmol) and *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate (1.5 eq) in THF (5 mL) was added PPh₃ (1.5 eq) at room temperature under N₂. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 10 minutes and then cooled in an ice-bath before adding DEAD (1.5 eq). The ice-bath was removed and the reaction mixture allowed to stir for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (122 mg, 0.214 mmol, 80%) as a clear oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.51 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 3.43 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.88 (d, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.47 - 1.19 (m, 7H), 0.99 – 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Step 5: 2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-[(3*R*)-piperidin-3-ylmethoxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Preparation 7**)

To a solution of the compound obtained in Step 4 (78 mg, 0.137 mmol) in DCM (5 mL) was added TFA (3 mL) under N₂ at room temperature and stirred for 3 hours. The reaction mixture was loaded directly into a scx-2 column (10 g), washed with MeOH and DCM and eluted with 1N NH₃ solution in MeOH. The fractions were concentrated *in vacuo* and the

residue was purified via flash chromatography using 2N NH₃ solution in MeOH and DCM as eluent to give the desired product (18 mg, 0.024 mmol, 17%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 4.30 (qd, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.84 (dt, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.47 – 2.36 (m, 1H), 2.32 (dd, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.79 (dd, 1H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 1.46 – 1.02 (m, 3H).

LC/MS (method A): RT = 1.35 min; *m/z* = 338 [M+H]⁺

Example 20: 4-[2-methyl-4-(1-phenylethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

*Step 1: 4-(4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine*

Starting from 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (0.91 g, 2.42 mmol) and 4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.257 g, 0.659 mmol, 27%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (t, 2H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.66 (dd, 2H), 2.76 (s, 3H), 0.99 – 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 2.16 min; *m/z* = 390 [M+H]⁺

*Step 2: 4-[2-methyl-4-(1-phenylethoxy)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

Starting from the compound obtained in Step 1 (100 mg, 0.25 mmol) and 1-phenylethan-1-ol (1.3 eq) following procedure described in **Preparation 2**, the product (107 mg, 0.224 mmol, 90%) was obtained as an oil.

LC/MS (method B): RT = 1.38 min; *m/z* = 476 [M+H]⁺

Step 3: 4-[2-methyl-4-(1-phenylethoxy)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 2 (107 mg, 0.224 mmol) following procedure described in **Preparation 4**, the desired product (40 mg, 0.115 mmol) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.54 (q, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.6 (s, 3H), 1.76 (d, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.09 min; *m/z* = 346 [M+H]⁺

Examples 1-28 in the following **Table 1** were prepared by methods outlined in **General Procedure I-III** using appropriate commercially available boronate esters and alcohols. The compounds of **Example 1, 6, 20** are also included.

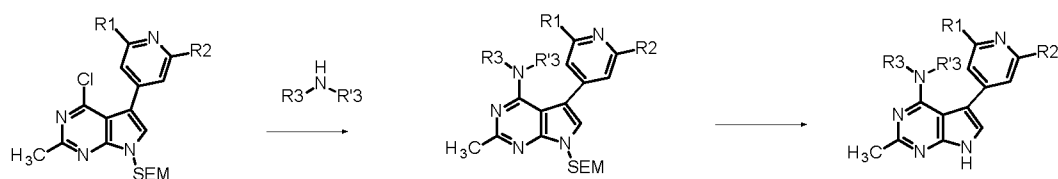
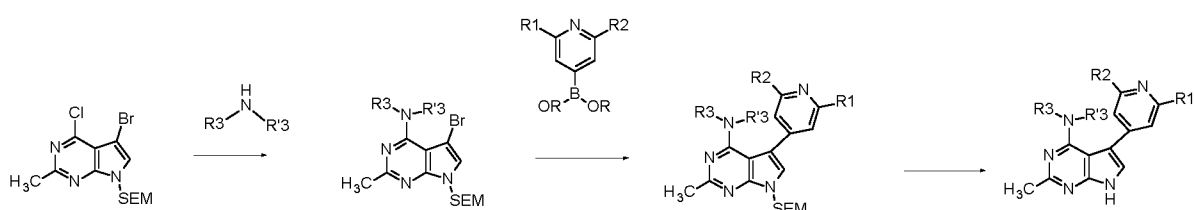
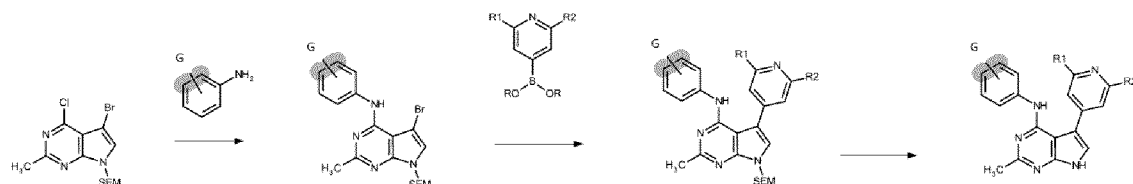
Table 1: HRMS (TOF, ESI) data

Example	Structure	Mol Formula	Calcd Exact Mass	Found <i>m/z</i>	Adduct
1	4-methoxy-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240.1011	241.1082	[M + H] ⁺
2	4-(4-methoxy-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O	255.1120	256.1196	[M + H] ⁺
3	5-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-methoxy-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine	C ₁₃ H ₁₁ F N ₄ O	258.0917	259.0996	[M + H] ⁺
4	4-methoxy-2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	254.1168	255.1238	[M + H] ⁺

5	2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-(thiophen-3-ylmethoxy)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C18 H16 N4 O S	336.1045	337.1129	[M + H] ⁺
6	2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-4-[(3 <i>R</i>)-piperidin-3-ylmethoxy]-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C19 H23 N5 O	337.1903	338.1982	[M + H] ⁺
7	4-(cyclopropylmethoxy)-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C16 H16 N4 O	280.1324	281.1400	[M + H] ⁺
8	4-(2-cyclopropylethoxy)-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C17 H18 N4 O	294.1481	293.1409	[M - H] ⁻
9	4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethoxy]-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C22 H19 N5 O	369.1590	370.1657	[M + H] ⁺
10	2-methyl-4-(2-phenylethoxy)-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C20 H18 N4 O	330.1481	331.1547	[M + H] ⁺
11	4-(benzyloxy)-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C19 H16 N4 O	316.1324	317.1391	[M + H] ⁺
12	2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C18 H21 N5 O	323.1746	324.1818	[M + H] ⁺
13	2-methyl-4-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]-5-(pyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C19 H23 N5 O	337.1903	338.1975	[M + H] ⁺

14	2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C17 H18 N4 O2	310.1430	311.1508	[M + H] ⁺
15	4-(cyclopentylmethoxy)-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C18 H20 N4 O	308.1637	309.1711	[M + H] ⁺
16	2-methyl-4-[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)methoxy]-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine	C17 H15 N5 O2	321.1226	322.1299	[M + H] ⁺
17	4-[2-methyl-4-(thiophen-3-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5 O S	337.0997	338.1068	[M + H] ⁺
18	4-[2-methyl-4-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C16 H14 N6 O S	338.0950	339.1025	[M + H] ⁺
19	4-[2-methyl-4-(thiophen-2-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5 O S	337.0997	338.1072	[M + H] ⁺
20	4-[2-methyl-4-(1-phenylethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H19 N5 O	345.1590	346.1654	[M + H] ⁺
21	4-{2-methyl-4-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethoxy]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H18 N6 O S	366.1263	367.1343	[M + H] ⁺
22	4-[2-methyl-4-(pyridin-3-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H16 N6 O	332.1386	333.1453	[M + H] ⁺

23	4-[2-methyl-4-(pyridin-4-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H16 N6 O	332.1386	333.1452	[M + H] ⁺
24	4-(4-{[5-(4-fluorophenyl)-1,2-oxazol-3-yl]methoxy}-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C22 H17 F N6 O2	416.1397	417.1459	[M + H] ⁺
25	4-({[5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl]oxy} methyl)benzonitrile	C20 H16 N6 O	356.1386	357.1464	[M + H] ⁺
26	4-{4-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridin-2-amine	C20 H19 N5 O2	361.1539	360.1463	[M - H] ⁻
27	4-(2-methyl-4-{[4-(propan-2-yl)benzyl]oxy}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C22 H23 N5 O	373.1903	374.1972	[M + H] ⁺
28	4-[2-methyl-4-(1,3-thiazol-4-ylmethoxy)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C16 H14 N6 O S	338.0950	339.1019	[M + H] ⁺

General Procedure IV**General Procedure V****General Procedure VI**

In **General Procedures IV, V and VI**:

- R₁ and R₂ are as defined in formula (I),

- R₃ represents a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-

5 Cy₂, it being understood that Cy₁ and Cy₂, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group,

and R'₃ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

or R₃ and R'₃ form with the nitrogen atom carrying them a heterocycloalkyl or an heteroaryl,

- G represents a group selected from the list of substituents defined in formula (I), it being understood that the phenyl may be substituted by from 1 to 4 independent G groups.

Example 30: 4-[2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

5 *Step 1: 4-[2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine (Preparation 8)*

To a solution of 4-(4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine (**Example 20, Step 1**) (50 mg, 0.128 mmol) in THF (3 mL) was added pyrrolidine (3 eq). The reaction mixture was heated at 90
10 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour (reaction monitored by LC-MS). The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL) and water (10 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the desired product (58 mg, >100%). Purity estimated around 90% by LCMS. The compound was used without further purification.

15 LC/MS (method A): RT = 2.08 min; *m/z* = 425 [M+H]⁺

Step 2: 4-[2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (58 mg) following procedure described in **Preparation 4**, the desired product (23 mg, 0.078 mmol, 61% over two steps) was obtained as a white solid.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.71 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.56 – 6.44 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.72 – 1.63 (m, 4H)

Example 32: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

25 *Step 1: N-benzyl-5-bromo-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

Starting from 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 1, Step 1**) (1 g, 2.65 mmol) and phenylmethanamine

(4 eq) following procedure described in **Preparation 8**. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (1.08 g, 2.41 mmol, 91%) as a clear oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (s, 1H), 7.49 – 7.26 (m, 5H), 7.04 (t, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.99 – 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 2.95 min; *m/z* = 449 [M+H]⁺

Step 2: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.702 g, 1.57 mmol) and 4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.335 g, 0.727 mmol, 46%) was obtained as a light brown oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (dd, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 5H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 6.65 – 6.56 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.98 – 0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 2.33 min; *m/z* = 461 [M+H]⁺

Step 3: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-benzyl-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.335 g, 0.727 mmol) following procedure described in **Preparation 4**, the desired product (51 mg, 0.154 mmol, 21%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.60 – 6.49 (m, 2H), 5.92 (d, 3H), 4.70 (d, 2H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (method A): RT = 1.65 min; *m/z* = 331 [M+H]⁺

Example 52: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Step 1: 5-bromo-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7- $\{[2-(\text{trimethylsilyl})\text{ethoxy}]\text{methyl}\}$ -7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 1, Step 1**) (1.2 g, 3.19 mmol) and (2,6-difluorophenyl)methanamine (4 eq) following procedure described in **Preparation 8**. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the desired product as a clear oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (s, 1H), 7.46 (tt, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 6.81 (t, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.92 (d, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.97 – 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 2.96 min; m/z = 485 [M+H]⁺

Step 2: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7- $\{[2-(\text{trimethylsilyl})\text{ethoxy}]\text{methyl}\}$ -7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (1 g, 2.07 mmol) and 4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.422 g, 0.849 mmol, 41%) was obtained as a light brown oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (dd, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 6.61 – 6.53 (m, 2H), 6.05 (d, 3H), 5.57 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.00 – 0.86 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.32 min; m/z = 497 [M+H]⁺

Step 3: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.422 g, 0.849 mmol) following procedure described in **Preparation 4**, the product (0.104 g, 0.284 mmol, 33%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.37 (tt, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.54 – 6.45 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.85 (t, 1H), 4.77 (d, 2H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.96 min; m/z = 367 [M+H]⁺

Example 129: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-N-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Step 1: 5-bromo-2-methyl-N-phenyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Preparation 9)

5 To a solution of 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Example 1, Step 1**) (0.2 g, 0.53 mmol) in DMF (2 mL) was added aniline (1.2 eq) followed by *t*-BuOK (2 eq) at room temperature under N₂. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with water (10 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed
10 with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.109 g, 0.251 mmol, 47%) as a clear oil.

LC/MS (method B): RT = 1.68 min; *m/z* = 433 [M+H]⁺

Step 2: tert-butyl N-{4-[2-methyl-4-(phenylamino)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl}carbamate

15 Starting from the compound obtained in Step 1 (0.109 g, 0.251 mmol) and *tert*-butyl N-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.2 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the product (0.118 g, 0.215 mmol, 86%) was obtained as clear oil.

20 LC/MS (method B): RT = 1.68 min; *m/z* = 547 [M+H]⁺

Step 3: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-N-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.118 g, 0.215 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (37 mg, 0.117 mmol, 54%) was obtained as a pale yellow solid.

25 ¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.25 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.87 min; *m/z* = 317 [M+H]⁺

Examples 29-146 in the following **Table 2** were prepared by methods outlined in **General Procedure IV-VI** using appropriate commercially available boronate esters and amines. The compounds of **Example 30, 32, 129** are also included.

Table 2: HRMS (TOF, ESI) data

Example	Structure	Mol Formula	Calcd Exact Mass	Found m/z	Adduct
29	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N,N</i> ,2-trimethyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₄ H ₁₆ N ₆	268.1436	269.1519	[M + H] ⁺
30	4-[2-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₆ H ₁₈ N ₆	294.1593	295.1672	[M + H] ⁺
31	4-{4-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₂₃ N ₇	337.2015	338.2085	[M + H] ⁺
32	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -benzyl-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₈ N ₆	330.1593	331.1661	[M + H] ⁺

33	4-[2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H21 N7	323.1858	324.1932	[M + H] ⁺
34	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(pyridin-3-ylmethyl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H17 N7	331.1545	332.1612	[M + H] ⁺
35	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(furan-3-ylmethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 O	320.1386	321.1466	[M + H] ⁺
36	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(thiophen-3-ylmethyl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 S	336.1157	337.1231	[M + H] ⁺
37	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(thiophen-2-ylmethyl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C17 H16 N6 S	336.1157	337.1222	[M + H] ⁺

38	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C17 H18 N8	334.1654	335.1722	[M + H] ⁺
39	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(1,3-thiazol-2-ylmethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C16 H15 N7 S	337.1110	338.1179	[M + H] ⁺
40	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(1,3-thiazol-4-ylmethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C16 H15 N7 S	337.1110	338.1189	[M + H] ⁺
41	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C16 H15 N7 S	337.1110	338.1179	[M + H] ⁺
42	<i>N</i> -benzyl-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H17 N5	315.1484	316.1547	[M + H] ⁺

43	<i>N</i> -benzyl-2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₉ N ₅	329.1640	330.1709	[M + H] ⁺
44	2-methyl-5-(pyridin-4-yl)- <i>N</i> -(thiophen-3-ylmethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S	321.1048	322.1121	[M + H] ⁺
45	2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)- <i>N</i> -(thiophen-3-ylmethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S	335.1205	336.1283	[M + H] ⁺
46	2-methyl- <i>N</i> -[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)methyl]-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O	320.1386	321.1450	[M + H] ⁺
47	2-methyl- <i>N</i> -[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)methyl]-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O	334.1542	335.1613	[M + H] ⁺

48	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(cyclohexylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₂₄ N ₆	336.2062	337.2134	[M + H] ⁺
49	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(1-phenylethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₂₀ N ₆	344.1749	345.1814	[M + H] ⁺
50	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(3-fluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₇ F N ₆	348.1499	349.1567	[M + H] ⁺
51	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-fluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₇ F N ₆	348.1499	347.1430	[M - H] ⁻
52	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₆ F ₂ N ₆	366.1405	365.1341	[M - H] ⁻

53	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(pyridin-2-ylmethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H17 N7	331.1545	330.1471	[M - H] ⁻
54	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(4-fluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H17 F N6	348.1499	347.1416	[M - H] ⁻
55	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6 O	360.1699	359.1611	[M - H] ⁻
56	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(2-methylbenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344.1749	343.1675	[M - H] ⁻
57	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-chlorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H17 Cl N6	364.1203	363.1139	[M - H] ⁻

58	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-chloro-6-methylbenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₉ Cl N ₆	378.1360	377.1292	[M - H] ⁻
59	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)methyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O	335.1495	334.1417	[M - H] ⁻
60	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₉ N ₇	345.1702	344.1630	[M - H] ⁻
61	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₆	398.0813	397.0746	[M - H] ⁻
62	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₆ Cl F N ₆	382.1109	381.1045	[M - H] ⁻

63	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F2 N6	366.1405	365.1323	[M - H] ⁻
64	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[2-(trifluoromethyl)benzyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H17 F3 N6	398.1467	397.1402	[M - H] ⁻
65	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(cyclopropylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C16 H18 N6	294.1593	293.1535	[M - H] ⁻
66	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[1-(pyridin-2-yl)ethyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H19 N7	345.1702	344.1636	[M - H] ⁻
67	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-phenylethyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 N6	344.1749	343.1688	[M - H] ⁻

68	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-N-[(1 <i>R</i>)-1-phenylethyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₂₀ N ₆	344.1749	343.1680	[M - H] ⁻
69	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-methoxybenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₉ F N ₆ O	378.1604	377.1534	[M - H] ⁻
70	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-fluoro-6-methylbenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₉ F N ₆	362.1655	361.1593	[M - H] ⁻
71	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₈ H ₁₆ F N ₇	349.1451	348.1370	[M - H] ⁻
72	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-6-ylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₁₉ N ₇	369.1702	368.1629	[M - H] ⁻

73	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(2,3,5-trifluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H15 F3 N6	384.1310	383.1246	[M - H] ⁻
74	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,3-difluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F2 N6	366.1405	365.1328	[M - H] ⁻
75	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H16 F4 N6	416.1373	415.1297	[M - H] ⁻
76	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6	356.1749	355.1685	[M - H] ⁻
77	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6	356.1749	355.1677	[M - H] ⁻

78	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -{[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]methyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 F3 N7	399.1419	398.1370	[M - H] ⁻
79	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2-ethoxybenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H22 N6 O	374.1855	373.1783	[M - H] ⁻
80	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H19 F3 N6 O	428.1572	427.1491	[M - H] ⁻
81	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,3-dichlorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 Cl2 N6	398.0813	397.0744	[M - H] ⁻
82	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[1-(2,6-difluorophenyl)ethyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H18 F2 N6	380.1561	379.1500	[M - H] ⁻

83	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H22 N6	334.1906	333.1845	[M - H] ⁻
84	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-methoxybenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H19 F N6 O	378.1604	377.1540	[M - H] ⁻
85	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H22 N6 O	374.1855	373.1791	[M - H] ⁻
86	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-fluorophenyl)ethyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H19 F N6	362.1655	361.1593	[M - H] ⁻
87	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -{[5-(pyridin-2-yl)thiophen-2-yl]methyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C22 H19 N7 S	413.1423	412.1358	[M - H] ⁻

88	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[(3-phenyl-1,2-oxazol-5-yl)methyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C22 H19 N7 O	397.1651	396.1584	[M - H] ⁻
89	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[2-(trifluoromethoxy)benzyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H17 F3 N6 O	414.1416	413.1342	[M - H] ⁻
90	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(benzyloxy)cyclohexyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H19 N7 O	428.2325	427.2252	[M - H] ⁻
91	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C22 H22 N6	370.1906	369.1829	[M - H] ⁻
92	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,5-dichlorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 Cl2 N6	398.0813	397.0746	[M - H] ⁻

93	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -cyclohexyl-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H22 N6	322.1906	321.1830	[M - H] ⁻
94	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(3-chloro-2-methylbenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H19 Cl N6	378.1360	377.1288	[M - H] ⁻
95	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H19 N7 O	349.1651	348.1587	[M - H] ⁻
96	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H20 N6	356.1749	355.1680	[M - H] ⁻
97	4-[2-methyl-4-(3-methylpiperidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H22 N6	322.1906	323.1978	[M - H] ⁺

98	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(3-methoxypyridin-2-yl)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O	361.1651	362.1728	[M - H] ⁺
99	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₂₀ N ₆	356.1749	357.1823	[M + H] ⁺
100	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₆	336.1310	335.1250	[M - H] ⁻
101	4-[4-(3-azaspiro[5.5]undec-3-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₂ H ₂₈ N ₆	376.2375	375.2309	[M - H] ⁻
102	4-[2-methyl-4-(8-methyl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₂ H ₂₈ N ₆	376.2375	377.2441	[M - H] ⁺

103	4-[2-methyl-4-(2-phenylazetidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H20 N6	356.1749	357.1821	[M - H] ⁺
104	4-[2-methyl-4-(octahydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H26 N6	362.2219	363.2285	[M - H] ⁺
105	4-{2-methyl-4-[4-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C18 H19 F3 N6	376.1623	375.1563	[M - H] ⁻
106	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H22 N6 O	374.1855	375.1920	[M - H] ⁺
107	4-{2-methyl-4-[2-(trifluoromethyl)pyrrolidin-1-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C17 H17 F3 N6	362.1467	363.1528	[M - H] ⁺

108	4-[4-(6,7-dihydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridin-5(4 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H18 N6 S	362.1314	363.1393	[M - H] ⁺
109	4-[4-(2-azaspiro[3.5]non-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H24 N6	348.2062	347.1993	[M - H] ⁻
110	4-{2-methyl-4-[(4 <i>aR</i> ,8 <i>aR</i>)-octahydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C21 H26 N6	362.2219	361.2154	[M - H] ⁻
111	4-{2-methyl-4-[(4 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-octahydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C21 H26 N6	362.2219	361.2145	[M - H] ⁻
112	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-ylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H20 N6 O	372.1699	373.1761	[M - H] ⁺

113	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[1-(3-methoxypyridin-2-yl)ethyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H21 N7 O	375.1808	376.1876	[M - H] ⁺
114	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C21 H21 N7	371.1858	370.1786	[M - H] ⁻
115	4-{4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C19 H17 F2 N7	381.1513	382.1556	[M - H] ⁺
116	4-{4-[(2-fluoro-6-methoxybenzyl)amino]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C20 H20 F N7 O	393.1713	394.1774	[M - H] ⁺
117	4-(4-{[(1 <i>S</i>)-1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amino}-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridine-2,6-diamine	C21 H23 N7 O	389.1964	390.2023	[M - H] ⁺

118	4-{4-[(1 <i>R</i>)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-ylamino]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C21 H21 N7	371.1858	372.1936	[M - H] ⁺
119	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(3,5-difluoropyridin-4-yl)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H15 F2 N7	367.1357	368.1421	[M - H] ⁺
120	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)- <i>N</i> ,2-dimethyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H18 F2 N6	380.1561	381.1629	[M - H] ⁺
121	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[1-(3-fluoropyridin-2-yl)propyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H20 F N7	377.1764	378.1836	[M - H] ⁺
122	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(3-fluoropyridin-2-yl)ethyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H18 F N7	363.1608	364.1636	[M - H] ⁺

123	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,2-difluoro-2-phenylethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H18 F2 N6	380.1561	381.1635	[M - H] ⁺
124	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[2-(pyridin-2-yl)ethyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H19 N7	345.1702	346.1767	[M - H] ⁺
125	4- {4-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridin-2-amine + 4- {4-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridin-2-amine	C18 H22 N6 O	338.1855	339.1931	[M - H] ⁺
126	4- {4-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridine-2,6-diamine + 4- {4-[(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridine-2,6-diamine	C18 H23 N7 O	353.1964	354.2044	[M - H] ⁺
127	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C20 H18 N6 O2	374.1491	375.1494	[M - H] ⁺

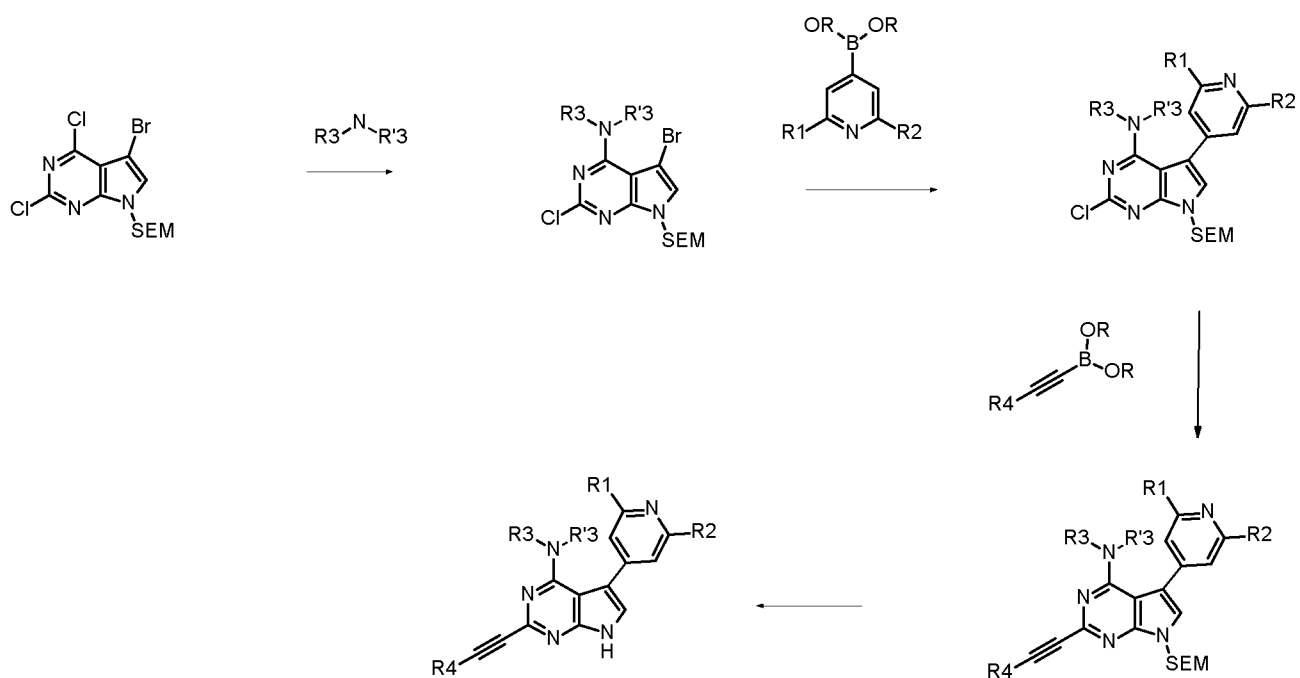
128	4-{4-[(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)amino]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridine-2,6-diamine	C20 H19 N7 O2	389.1600	390.1593	[M - H] ⁺
129	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -phenyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C18 H16 N6	316.1436	317.1458	[M - H] ⁺
130	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl- <i>N</i> -[2-(trifluoromethyl)phenyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H15 F3 N6	384.1310	385.1326	[M - H] ⁺
131	4-(2-methyl-4-{[2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridine-2,6-diamine	C19 H16 F3 N7	399.1419	400.1434	[M - H] ⁺
132	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C19 H16 N6 O2	360.1335	361.1332	[M - H] ⁺

133	4-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O	338.1855	339.1871	[M - H] ⁺
134	4-[2-methyl-4-(morpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O	310.1542	311.1565	[M - H] ⁺
135	4-[4-(5,6-dihydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyrazin-7(8 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₁₈ N ₈	346.1654	347.1663	[M - H] ⁺
136	4-[4-(7,8-dihydropyrido[3,4- <i>b</i>]pyrazin-6(5 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₉ H ₁₈ N ₈	358.1654	359.1659	[M - H] ⁺
137	4-[2-methyl-4-(2-methylmorpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O	324.1699	323.1544	[M - H] ⁻

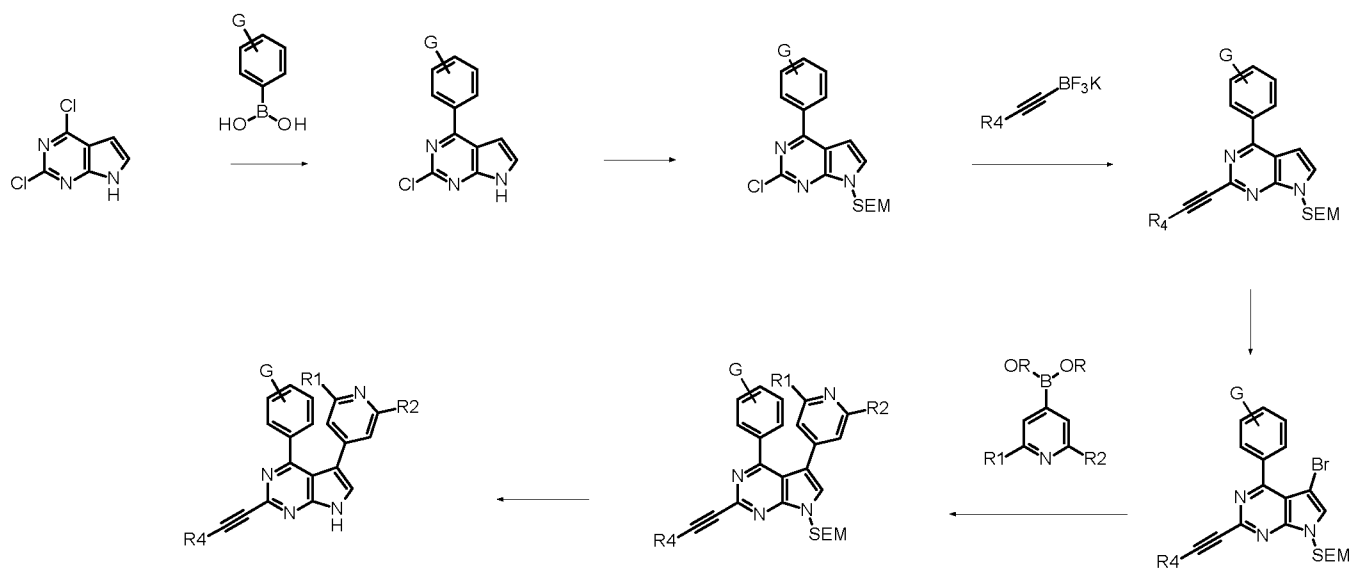
138	4-[4-(3-methoxypiperidin-1-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C18 H22 N6 O	338.1855	339.1855	[M - H] ⁺
139	4-[4-(4-methoxypiperidin-1-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C18 H23 N7 O	353.1964	354.1972	[M - H] ⁺
140	4-[2-methyl-4-(morpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C16 H19 N7 O	325.1651	326.1724	[M - H] ⁺
141	4-[4-(5,6-dihydroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyrazin-7(8 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C18 H19 N9	361.1763	362.1764	[M - H] ⁺
142	4-[4-(7,8-dihydropyrido[3,4- <i>b</i>]pyrazin-6(5 <i>H</i>)-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C19 H19 N9	373.1763	374.1760	[M - H] ⁺

143	4-[2-methyl-4-(2-methylmorpholin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C17 H21 N7 O	339.1808	340.1845	[M - H] ⁺
144	4-[4-(3-methoxypiperidin-1-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C18 H23 N7 O	353.1964	354.1978	[M - H] ⁺
145	<i>N</i> -[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]-2-methyl-5-(pyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C21 H18 F3 N5 O	413.1463	414.1468	[M - H] ⁺
146	<i>N</i> -[2-methoxy-6-(trifluoromethyl)benzyl]-2-methyl-5-(2-methylpyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C22 H20 F3 N5 O	427.1620	428.1633	[M - H] ⁺

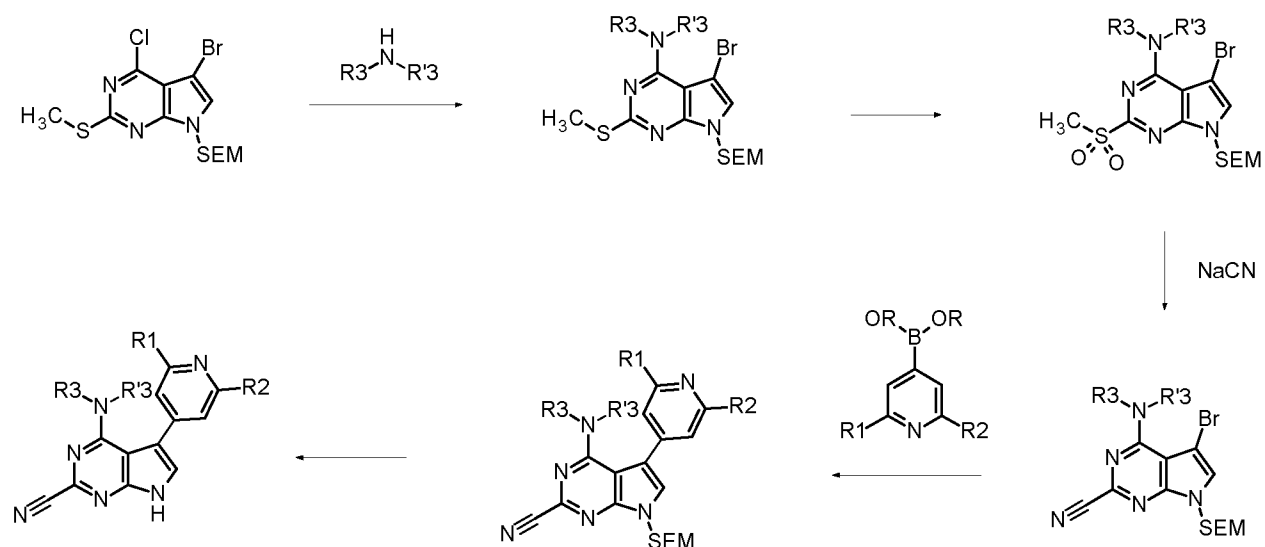
General Procedure VII



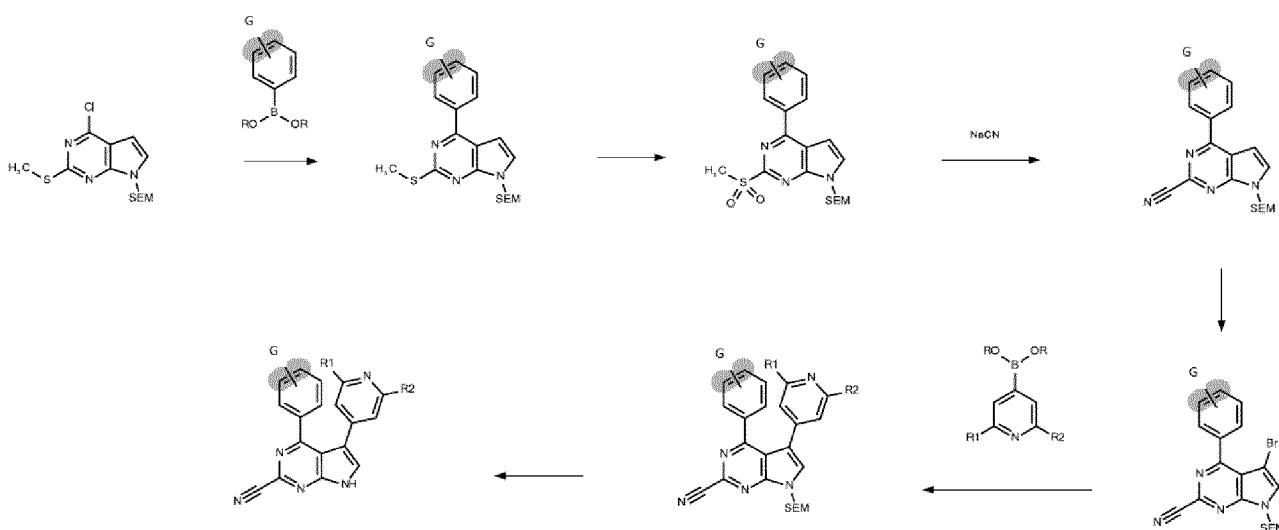
General Procedure VIII



General Procedure IX



General Procedure X



In General Procedures VII, VIII, IX and X:

- R_1 and R_2 are as defined in formula (I),

- R₃ represents a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₂, it being understood that Cy₁ and Cy₂, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group,
- 5 and R'₃ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, or R₃ and R'₃ form with the nitrogen atom carrying them a heterocycloalkyl or an heteroaryl,
- R₄ represents a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group or a cycloalkyl group,
- 10 - G represents a group selected from the list of substituents defined in formula (I), it being understood that the phenyl may be substituted by from 1 to 4 independent G groups.

Example 148: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-ethynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

15 *Step 1: 5-bromo-2-chloro-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine*

Starting from 5-bromo-2,4-dichloro-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (prepared following procedure described in WO2007/104944) (1 g, 2.52 mmol) and (2,6-difluorophenyl)methanamine (2 eq) following procedure described in

20 **Preparation 8**. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (1.25 g, 2.48 mmol, 98%) as a clear oil.

LC/MS (method B): RT = 3.0 min; *m/z* = 505 [M+H]⁺

Step 2: tert-butyl N-[4-(2-chloro-4-{[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]carbamate

25 Starting from the compound obtained in Step 1 (1.25 g, 2.48 mmol) and *tert*-butyl N-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.2 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (1.063 g, 1.72 mmol, 69%) was obtained as an off-white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 (tt, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 3H), 6.78 (t, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.98 – 0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.71 min; *m/z* = 617 [M+H]⁺

5 Step 3: 4-{2-[2-(*tert*-butyldimethylsilyl)ethynyl]-4-[[2,6-difluorophenyl)methyl]amino}-7-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine
(**Preparation 10**)

The compound obtained in Step 2 (0.5 g, 0.81 mmol) and *tert*-butyldimethyl[2-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethynyl]silane (1.2 eq) were dissolved in 1,4-dioxane (10 mL) under N₂. 2M Na₂CO₃ aq. solution (1 mL) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.08 mmol) were added and the resulting mixture was degassed under N₂ for 5 minutes. The reaction mixture was heated at 160 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The reaction mixture was filtered through a plug of celite. The filtrate was diluted with water (10 mL) and EtOAc (50 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.379 g) as a yellow oil. Purity estimated around 50% by LCMS. The compound was used without further purification.

LC/MS (method A): RT = 2.84 min; *m/z* = 621 [M+H]⁺

20 Step 4: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-ethynyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.379 g) following procedure described in **Preparation 4**, the desired product (13 mg, 0.003 mmol) was obtained as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.19 (q, 2H), 6.62 – 6.54 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.86 (d, 2H), 4.06 (s, 1H).

LC/MS (method B): RT = 0.99 min; *m/z* = 377 [M+H]⁺

Example 153: 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

Step 1: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from 2,4-dichloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 5.32 mmol) and (1,3-benzodioxol-5-yl)boronic acid (1.05 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (1.45 g, 3.84 mmol) was obtained as a pale yellow solid. Purity estimated around 70% by LCMS. The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.2 min; m/z = 274 $[M+H]^+$

Step 2: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-chloro-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from the compound obtained in Step 1 (1.45 g, 3.84 mmol) following procedure described in **Preparation 1**, the desired product (1.005 g, 2.49 mmol, 65%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.73 – 3.53 (m, 2H), 0.99 – 0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.57 min; m/z = 404 $[M+H]^+$

Step 3: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-7-{{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.45 g, 1.11 mmol) and potassium (2-cyclopropyl-ethyn-1-yl)-trifluoroborate (prepared from *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3272-3275) (1.4 eq) following procedure described in **Preparation 10**, the desired product (0.22 g, 0.512 mmol, 46%) was obtained as a red oil.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (dd, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.26 – 7.03 (m, 2H), 6.27 – 6.18 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.01 – 0.83 (m, 6H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.61 min; m/z = 434 $[M+H]^+$

Step 4: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-bromo-2-(cyclopropylethynyl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Preparation 11**)

To a solution of the compound obtained in Step 3 (0.22 g, 0.512 mmol) in DMF (10 mL) was added NBS (1.05 eq) 0 °C under N₂ and the reaction was allowed to warm to room temperature over 3 hours. The reaction mixture was diluted with water (20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.147 g, 0.286 mmol, 56%) as a brown oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 1.69 (tt, 1H), 1.04 – 0.99 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 4H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.64 min; *m/z* = 512 [M+H]⁺

Step 5: *tert*-butyl N-{4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl}carbamate

Starting from the compound obtained in Step 4 (0.110 g, 0.21 mmol) and *tert*-butyl N-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (96 mg, 0.153 mmol, 71%) was obtained as an off-white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.63 min; *m/z* = 626 [M+H]⁺

Step 6: 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 5 (96 mg, 0.153 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (34 mg, 0.083 mmol, 54%) was obtained as an off-white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.15 (t, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.04 – 5.98 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.63 (tt, 1H), 1.07 – 0.90 (m, 2H), 0.91 – 0.79 (m, 2H).

LC/MS (method B): RT = 0.99 min; *m/z* = 396 [M+H]⁺

Example 157: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile

Step 1: 5-bromo-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-2-(methylsulfanyl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from 5-bromo-4-chloro-2-(methylsulfanyl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (prepared following procedure described in WO2007/104944) (0.77 g, 1.88 mmol) and 2,6-difluorobenzylamine (3 eq) following procedure described in **Preparation 8**, the desired product (0.856 g, 1.66 mmol, 88%) was obtained as a pale yellow oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.94 (d, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.98 – 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.7 min; *m/z* = 515 [M+H]⁺

Step 2: 5-bromo-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-2-methanesulfonyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Preparation 12)

To a solution of the compound obtained in Step 1 (0.856 g, 1.66 mmol) in DCM (20 mL) was added mCBPA (2.5 eq) portion wise at 0°C under N₂. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hour before allowed to warm to room temperature over 2 hours. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) solution and DCM (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the product (0.831 g, 1.51 mmol, 92%) as a yellow oil. The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.53 min; *m/z* = 549 [M+H]⁺

Step 3: 5-bromo-4-{[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino}-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile (Preparation 13)

To a solution of the compound obtained in Step 2 (0.660 g, 1.11 mmol) in DMF (15 mL) was added sodium cyanide (2.5 eq) under N₂ at room temperature. The reaction mixture was heated at 90 °C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water (20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via

flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.453 g, 0.916 mmol, 76%) as a clear oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 0.99 – 0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

5 LC/MS (method A): RT = 2.94 min; *m/z* = 496 [M+H]⁺

Step 4: tert-butyl N-[4-(2-cyano-4-[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]carbamate

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.225 g, 0.46 mmol) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following
10 procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.135 g, 1.51 mmol, 49%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 3.63 (t, 2H), 0.99 – 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

15 LC/MS (method A): RT = 2.98 min; *m/z* = 608 [M+H]⁺

Step 5: 5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile

Starting from the compound obtained in Step 4 (0.135 g, 1.51 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (17 mg, 0.04 mmol) was obtained as a
20 white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (tt, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.54 – 6.43 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.77 (d, 2H).

LC/MS (method B): RT = 1.03 min; *m/z* = 378 [M+H]⁺

Example 158: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile
25

Step 1: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylsulfanyl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from 4-chloro-2-(methylsulfanyl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (prepared following procedure described in WO2007/104944) (0.411 g, 1.25 mmol) and (1,3-benzodioxol-5-yl)boronic acid (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.462 g, 1.11 mmol, 89%) was obtained as a pale yellow oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (dd, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.00 – 0.86 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.63 min; *m/z* = 416 [M+H]⁺

Step 2: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methanesulfonyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.462 g, 1.11 mmol) following procedure described in **Preparation 12**, the desired product (0.475 g, 1.06 mmol, 95%) was obtained as a pale orange oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method A): RT = 2.7 min; *m/z* = 448 [M+H]⁺

Step 3: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.260 g, 0.58 mmol) following procedure described in **Preparation 13**, the desired product (0.200 g, 0.51 mmol, 87%) was obtained as a dark oil.

LC/MS (method A): RT = 2.84 min; *m/z* = 395 [M+H]⁺

Step 4: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-bromo-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2-carbonitrile

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.200 g, 0.51 mmol) following procedure described in **Preparation 11**, the desired product (0.183 g, 0.386 mmol, 76%) was obtained as a pale yellow solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 0.97 – 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.59 min; *m/z* = 473 [M+H]⁺

Step 5: *tert*-butyl *N*-[6-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]carbamate (**Preparation 14**)

(4-bromo-6-*tert*-butoxycarbonylamino-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (prepared following procedure described in *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 543-548) (10 g, 25.27 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.5 eq), Pd(OAc)₂ (0.05 eq), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.05 eq) and KOAc (3 eq) were dissolved in 1,4-dioxane (160 mL) under N₂ at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C overnight under N₂. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through celite and washed with warm 1,4-dioxane. Solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and DCM as eluent to give the product (7.099 g, 16.3 mmol, 63%) as an off-white solid.

¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (brs, 2H), 7.92 (s, 2H), 1.54 (s, 18H), 1.34 (s, 12H).

Step 6: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-2-carbonitrile

The procedure described in **Preparation 3** was applied starting from the compound obtained in Step 4 (0.183 g, 0.386 mmol) and the compound obtained in Step 5 (1.1 eq).

The crude reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in DCM (2mL) and TFA (1.5 mL) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (8.4 mg, 0.022 mmol, 6%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.21 (s, 4H).

LC/MS (method B): RT = 0.92 min; *m/z* = 372 [M+H]⁺

Examples 147-158 in the following **Table 3** were prepared by methods outlined in **General Procedure VII-X** using appropriate commercially available boronate esters and amines. The compounds of **Example 148, 153, 157, 158** are also included.

Table 3: HRMS (TOF, ESI) data

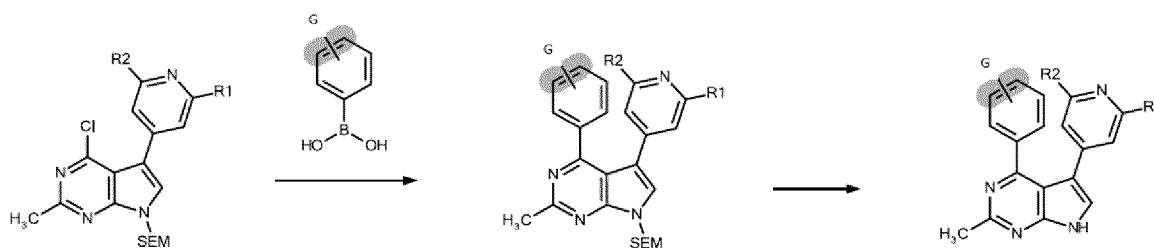
Example	Structure	Mol Formula	Calcd Exact Mass	Found m/z	Adduct
147	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-cyclopropyl- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆	392.1561	391.1494	[M - H] ⁻
148	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-ethynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₆	376.1248	375.1193	[M - H] ⁻
149	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-(prop-1-en-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆	392.1561	391.1479	[M - H] ⁻
150	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-(propan-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₆	394.1718	393.1650	[M - H] ⁻
151	5-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-ethenyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₆	378.1405	377.1342	[M - H] ⁻

152	5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C23 H18 F2 N6	416.1561	417.1618	[M - H] ⁺
153	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C23 H17 N5 O2	395.1382	396.1383	[M - H] ⁺
154	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(cyclopropylethynyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C23 H18 N6 O2	410.1491	411.1546	[M - H] ⁺
155	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-ethynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C20 H14 N6 O2	370.1178	371.1182	[M - H] ⁺
156	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-ethynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H13 N5 O2	355.1069	356.1108	[M - H] ⁺

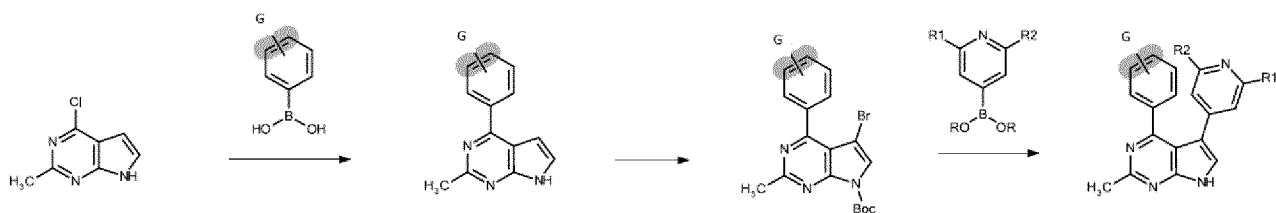
157	5-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2-carbonitrile	C19 H13 F2 N7	377.1200	378.1242	[M - H] ⁺
158	4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2-carbonitrile	C19 H13 N7 O2	371.1131	370.1036	[M - H] ⁻

Example 150 was prepared from **Example 149** using method described in **Preparation 5**.

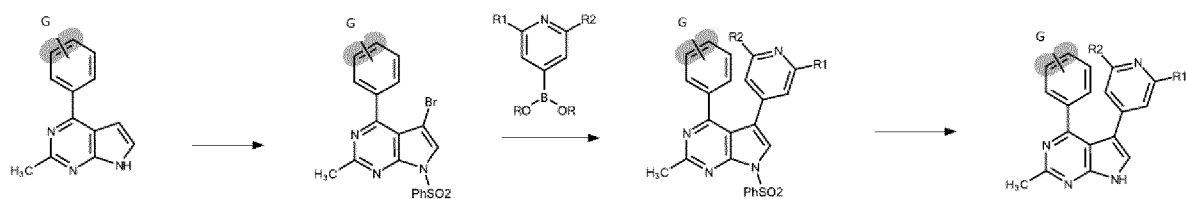
General Procedure XI



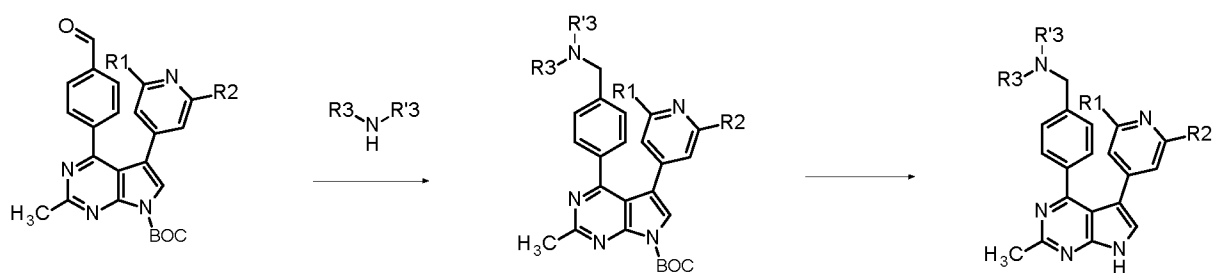
General Procedure XII



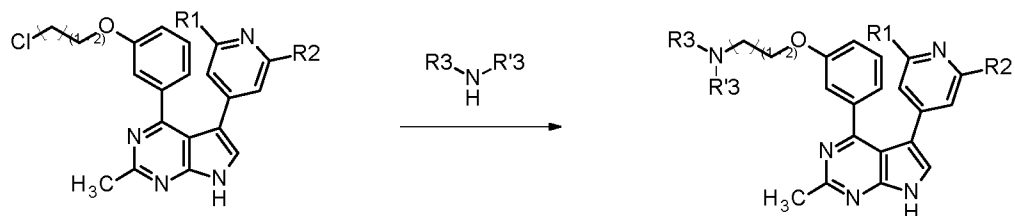
General Procedure XIII



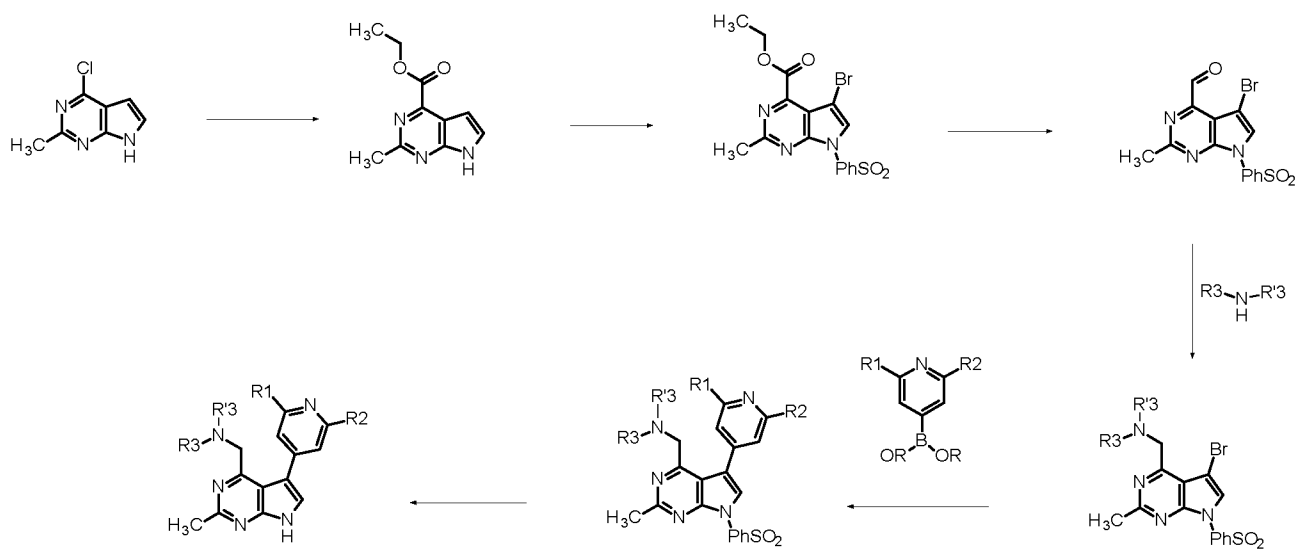
General Procedure XIV

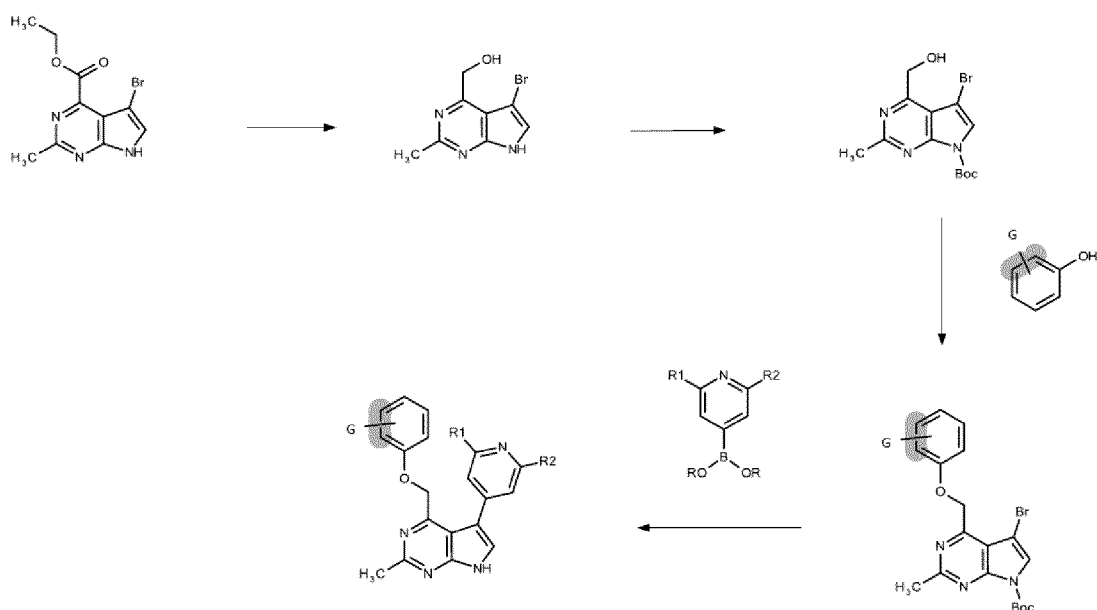


General Procedure XV



General Procedure XVI



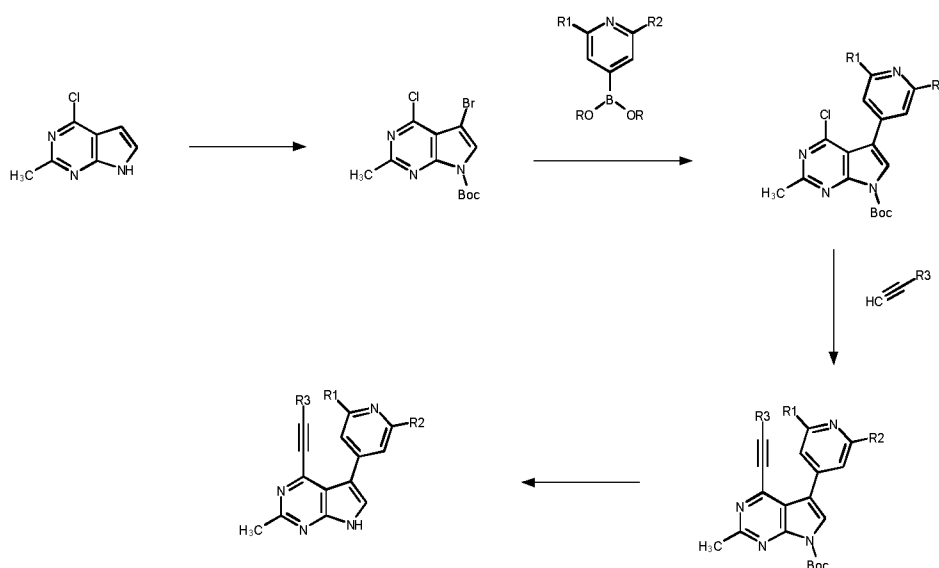
General Procedure XVII**In General Procedures XI to XVII:**

- R₁ and R₂ are as defined in formula (I),

- 5 - R₃ represents a hydrogen atom, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₂, it being understood that Cy₁ and Cy₂, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group, and R'₃ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- 10 or R₃ and R'₃ form with the nitrogen atom carrying them a heterocycloalkyl or an heteroaryl,

- G represents a group selected from the list of substituents defined in formula (I), it being understood that the phenyl may be substituted by from 1 to 4 independent G groups.

General Procedure XVIII



wherein R₃ represents a hydrogen, a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group.

5 **Example 162:** 4-[4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

*Step 1: tert-butyl N-{4-[4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-yl}carbamate*

Starting from *tert-butyl N*-[4-(4-chloro-2-methyl-7-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-yl]carbamate (prepared following the
 10 procedure described in **Example 20**, *Step 1* using *tert-butyl N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate) (100 mg, 0.2 mmol) and (3-fluoro-5-methoxyphenyl)boronic acid (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (104 mg, 0.179 mmol, 88%) was obtained as an off-
 15 white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94 – 6.79 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.70 (dd, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.00 – 0.81 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.66 min; *m/z* = 580 [M+H]⁺

Step 2: 4-[4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine (**Preparation 15**)

To a solution of the compound obtained in Step 1 (104 mg, 0.179 mmol) in DCM (2 mL) was added boron trifluoride diethyl etherate (2 eq) drop wise at 0 °C under N₂ and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 4 hours. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) solution and DCM (20 mL). The organic layer was separated and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeCN (2 mL), ammonium hydroxide solution (28% ammonia in water, 2 mL) was added and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with diethyl ether to give the product (8.7 mg, 0.024 mmol, 14%) as a pale yellow powder.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.89 (ddd, 1H), 6.81 (dt, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 5.99 (dd, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.9 min; *m/z* = 350 [M+H]⁺

Example 164: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

Step 1: 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (**Preparation 16**)

4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (0.511 g, 3.05 mmol) and (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)boronic acid (1.02 eq) were dissolved in THF/water (10:1, 10 mL) under N₂. Cesium carbonate (2 eq) and Pd(dppf)Cl₂ (10% wt) were added and the resulting mixture was degassed under N₂ for 5 minutes. The reaction mixture was heated at 140 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The mixture was diluted with water (150 mL) and the resulting precipitated was collected by filtration to give the product (0.88 g, 3.04 mmol, 99%) as an off-white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.27 min; *m/z* = 290 [M+H]⁺

Step 2: *tert*-butyl 5-bromo-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate (**Preparation 17**)

To a solution of the compound obtained in Step 1 (0.88 g, 3.04 mmol) in DMF (15 mL) was added NBS (1.1 eq) portion wise at 0 °C under N₂ and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 2 hours (reaction monitored by LCMS). Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.2 eq), DMAP (0.01 eq) and trimethylamine (2 eq) were added to the mixture and stirred overnight under N₂ at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and EtOAc (50 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.681 g, 1.45 mmol, 48%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.6 min; *m/z* = 470 [M+H]⁺

Step 3: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine (Preparation 18)

The compound obtained in Step 2 (0.681 g, 1.45 mmol) and *tert*-butyl N-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) were dissolved in THF/water (3:1, 20 ml) under N₂. Potassium carbonate (3 eq) and Pd(dtbpf)Cl₂ (10% wt) were added and the resulting mixture was degassed under N₂ for 5 minutes. The reaction mixture was heated at 65 °C overnight under N₂, cooled to room temperature and diluted with water (10 mL) and DCM (50 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the desired coupled compound. The compound was dissolved in 2 M HCl solution in MeOH (4 mL) and heated at 90 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and diluted with 10% IPA in DCM (20 ml), washed with sat. aq. NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give, after trituration with diethyl ether, the product (99 mg, 0.26 mmol, 26%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.07 (t, 1H), 6.00 (dd, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.96 min; *m/z* = 382 [M+H]⁺

Example 168: 4-{2-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine

Step 1: 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-2-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (Preparation 19)

To a solution of 2-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (prepared following the procedure described in **Example 164, Step 1** using 3-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid) (186 mg, 0.67 mmol) in DMF (5 mL) was added NBS (1.1 eq) at 0 °C under N₂ and the reaction was allowed to warm to room temperature over 2 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C, NaH (60% in mineral oil, 1.4 eq) was added and stirred for 5 minutes before adding benzenesulfonyl chloride (1.1 eq) under N₂. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight, diluted with water (20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (201 mg) as a brown oil. Purity estimated around 70% by LCMS. The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.57 min; m/z = 496 [M+H]⁺

Step 2: 4-[7-(benzenesulfonyl)-2-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (201 mg) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (106 mg, 0.177 mmol, 26% over two steps) was obtained as a yellow oil.

LC/MS (method B): RT = 1.22 min; m/z = 510 [M+H]⁺

Step 3: 4-{2-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine (Preparation 20)

To a solution of the compound obtained in Step 2 (106 mg, 0.177 mmol) in MeOH (5 mL) was added K₂CO₃ (5 eq) and the resulting suspension was stirred at room temperature

overnight. The suspension was filtered, concentrated *in vacuo* and the residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give the product (10 mg, 0.027 mmol, 15%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 1H), 6.17 – 6.11 (m, 1H), 5.90 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.94 min; *m/z* = 370 [M+H]⁺

Example 169: 4-(2-methyl-4-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine

*Step 1: tert-butyl 5-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)-2-methyl-4-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylate (Preparation 21)*

To a solution of *tert*-butyl 5-(2-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)-4-(4-formylphenyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylate (prepared following the procedure described in **Example 164** using (4-formylphenyl)boronic acid) (200 mg, 0.38 mmol) in MeOH (5 mL) was added 1-methylpiperazine (2 eq) followed by sodium cyanoborohydride (1.5 eq) at room temperature under N₂. The reaction mixture was stirred overnight. Then, it was diluted with sat aq. NaHCO₃ solution (10 mL) and DCM (10 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give the product (86 mg, 0.14 mmol, 37%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.5 – 2.2 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.67 (s, 9H), 1.44 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.26 min; *m/z* = 614 [M+H]⁺

*Step 2: 4-(2-methyl-4-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine (Preparation 22)*

The compound obtained in Step 1 (86 mg, 0.14 mmol) was dissolved in 2 M HCl in MeOH solution (4 mL) and heated at 80 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The mixture

was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with diethyl ether to give the product (58 mg, 0.119 mmol) as an HCl salt.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 13.71 (brs, 1H), 13.23 (brs, 1H), 11.91 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.77 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.7 – 3.2 (m, 13H), 2.81 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.7 min; *m/z* = 414 [M+H]⁺

Example 174: 4-(2-methyl-4-{3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl}-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine (*Preparation 23*)

To a solution of 4-{4-[3-(3-chloropropoxy)phenyl]-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine (prepared following the procedure described in **Example 168** using 2-[3-(3-chloropropoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (*US2007/0004675*)) (50 mg, 0.13 mmol) in MeCN (2 mL) was added NaI (4 eq), K₂CO₃ (6 eq) and morpholine (4 eq). The reaction mixture was heated at 150 °C on a CEM microwave reactor for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with 10% MeOH in DCM (5 ml), filtered through a phase separator column and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give, after trituration with MeCN, the product (30 mg, 0.067 mmol, 53%) as an off-white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.12 (dt, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.91 (dd, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.55 (t, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.81 – 1.72 (m, 2H).

LC/MS (method B): RT = 0.617 min; *m/z* = 445 [M+H]⁺

Example 178: 4-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylmethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

*Step 1: ethyl 2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-4-carboxylate (Preparation 24)*

4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (4 g, 23.87 mmol), sodium acetate (2 eq), Pd(OAc)₂ (0.07 eq) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.07 eq) in ethanol (140 mL) were combined in a Parr reaction bottle under N₂. The system was purged three times with carbon monoxide and pressurized to 28 psi. The reactor was warmed to 70 °C and

shaken overnight in a Parr shaker hydrogenator apparatus. The reactor was cooled to room temperature, carbon monoxide removed by vacuum and the reaction mixture was filtered through a plug of celite. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with water and diethyl ether to give the product (3.811 g, 18.58 mmol, 78%) as a pale brown solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.39 (t, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.92 min; *m/z* = 206 [M+H]⁺

Step 2: ethyl 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylate

Starting from the compound obtained in Step 1 (1.83 g, 3.8 mmol) following procedure described in **Preparation 19**, the desired product (1.63 g, 3.8 mmol, 60%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 4.44 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.41 min; *m/z* = 423 [M+H]⁺

Step 3: 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-carbaldehyde (Preparation 25)

To a solution of the compound obtained in Step 2 (0.5 g, 1.18 mmol) in THF (13 mL) was added DIBAL (1M in THF solution, 3 eq) at -78 °C under N₂. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hour and allowed to warm to room temperature over 2 hours. Cooled to -78 °C, the mixture was quenched with water (1 mL) and 2N NaOH solution (0.5 mL) and allowed to warm to room temperature. MgSO₄ was added to the mixture, filtered through a plug of celite and concentrated *in vacuo* to give the product (1.2 g, >100%). The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.31 min; *m/z* = 413, [M+H]⁺ not found

Step 4: 1-{[7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methyl}-2,3-dihydro-1H-indole

Starting from the compound obtained in Step 3 (1.2 g) and indoline (1.2 eq) following procedure described in **Preparation 21**, the desired product (0.193 g, 0.399 mmol, 34% over two steps) was obtained as a white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.57 min; m/z = 482 $[M+H]^+$

5 *Step 5: 4-[7-(benzenesulfonyl)-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylmethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

Starting from the compound obtained in Step 4 (0.193 g, 0.399 mmol) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.133 g, 0.267 mmol, 67%)
10 was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 – 8.20 (m, 2H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.79 (td, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.50 (td, 1H), 6.09 – 5.99 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.69 (d, 5H).

LC/MS (method B): RT = 1.16 min; m/z = 497 $[M+H]^+$

15 *Step 6: 4-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylmethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine*

Starting from the compound obtained in Step 5 (0.133 g, 0.267 mmol) following procedure described in **Preparation 20**, the product (41 mg, 0.114 mmol, 43%) was obtained as an off-white solid.

20 ^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.81 (td, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.57 – 6.45 (m, 2H), 6.17 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.64 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.89 min; m/z = 357 $[M+H]^+$

25 **Example 193: 4-(2-methyl-4-{[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine**

Step 1: {5-bromo-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}methanol (Preparation 26)

To a solution of ethyl 5-bromo-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylate (prepared following the procedure described in **Example 153**, *Step 4* starting from ethyl

2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylate (**Preparation 24**) (0.500 g, 1.76 mmol) in THF (10 mL) was added LiBH₄ (2 eq) portion wise at 0 °C under N₂. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) solution and EtOAc (10 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give the product (0.237 g, 0.98 mmol, 56%) as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.96 (d, 2H), 2.65 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.51 min; *m/z* = 243 [M+H]⁺

Step 2: tert-butyl 5-bromo-4-(hydroxymethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate

To a solution of the compound obtained in Step 1 (0.237 g, 0.98 mmol) was added di-tert-butyl dicarbonate (1.2 eq), DMAP (0.01 eq) and trimethylamine (2 eq) following procedure described in **Preparation 17**. The desired product (0.345 g, >100%) was obtained as a white solid. Purity estimated around 70% by LC-MS. The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.23 min; *m/z* = 342 [M+H]⁺

Step 3: tert-butyl 5-bromo-2-methyl-4-{[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.345 g) and 2-(trifluoromethyl)phenol (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 6**, the desired product (0.63 g, >100%) was obtained as a yellow oil. Purity estimated around 45% by LC-MS. The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.58 min; *m/z* = 485 [M+H]⁺

Step 4: tert-butyl 5-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl)-2-methyl-4-{[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.63 g) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following

procedure described in **Preparation 18**, the desired product (62 mg, 0.155 mmol) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.51 (t, 1H), 5.75 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.99 min; m/z = 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 198: 4-[4-(cyclopropylethynyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine

*Step 1: tert-butyl 5-bromo-4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylate*

Starting from 4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (10.53 g, 59.67 mmol) following procedure described in **Preparation 17**, the product (14.43 g, 41.63 mmol, 93%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

*Step 2: tert-butyl 5-(2-{{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl}-4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylate*

Starting from the compound obtained in Step 1 (1 g, 2.89 mmol) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (1.059 g, 2.3 mmol, 80%) was obtained as a pale yellow solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.48 (s, 9H).

LC/MS (method B): RT = 1.49 min; m/z = 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$

*Step 3: tert-butyl 5-(2-{{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}pyridin-4-yl}-4-(cyclopropylethynyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-7-carboxylate (**Preparation 27**)*

To a solution of the compound obtained in Step 2 (100 mg, 0.22 mmol) in Et₃N (4 ml) and THF (1 mL) was added ethynylcyclopropane (3 eq) and CuI (0.3 eq) at room temperature. The solution was purged with N₂ for 5 minutes before adding Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.3 eq) and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 5 hours on a CEM microwave reactor. The reaction mixture cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was

purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give the product (70 mg, 0.143 mmol, 66%) as a white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.51 min; m/z = 490 $[M+H]^+$

Step 4: 4-[4-(cyclopropylethynyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyridine
-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 3 (70 mg, 0.143 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (32 mg, 0.11 mmol, 77%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.59 (t, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.50 (tt, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

LC/MS (method B): RT = 0.76 min; m/z = 290 $[M+H]^+$

Examples 159-204 in the following **Table 4** were prepared by methods outlined in **General Procedure XI-XVIII** using appropriate commercially available boronate ester, alcohol, amines and ethynyl. The compounds of **Example 162, 164, 168, 169, 174, 178, 193, 198** are also included.

Table 4: HRMS (TOF, ESI) data

Example	Structure	Mol Formula	Calcd Exact Mass	Found m/z	Adduct
159	4-{2-methyl-4-[(E)-2-phenylethenyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₂₀ H ₁₇ N ₅	327.1484	328.1564	$[M - H]^+$

160	4-[2-methyl-4-(2-phenylethyl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H19 N5	329.1640	328.1574	[M - H] ⁻
161	4-[4-(1 <i>H</i> -indol-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H16 N6	340.1436	341.1519	[M - H] ⁺
162	4-[4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H16 F N5 O	349.1339	348.1269	[M - H] ⁻
163	4-(2-methyl-4-phenyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C18 H15 N5	301.1327	302.1396	[M - H] ⁺
164	4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H13 F2 N5 O2	381.1037	380.0972	[M - H] ⁻

165	4- {2-methyl-4-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridin-2-amine	C23 H24 N6	384.2062	385.2135	[M - H] ⁺
166	4- {4-[(2,6-difluorophenoxy)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridin-2-amine	C19 H15 F2 N5 O	367.1245	366.1172	[M - H] ⁻
167	4-[4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H17 N5 O	331.1433	330.1369	[M - H] ⁻
168	4- {2-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl} pyridin-2-amine	C19 H14 F3 N5	369.1201	368.1140	[M - H] ⁻
169	4-(2-methyl-4- {4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C24 H27 N7	413.2328	412.2268	[M - H] ⁻

170	4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H13 F N6	320.1186	319.1112	[M - H] ⁻
171	4-{2-methyl-4-[3-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C22 H22 N6	370.1906	369.1839	[M - H] ⁻
172	4-[4-(4-ethoxyphenyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H19 N5 O	345.1590	346.1656	[M + H] ⁺
173	4-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H17 N5 O2	359.1382	360.1440	[M + H] ⁺
174	4-(2-methyl-4-{3-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]phenyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C25 H28 N6 O2	444.2274	445.2250	[M + H] ⁺

175	4-[5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzonitrile	C ₁₉ H ₁₃ F N ₆	344.1186	343.1119	[M + H] ⁺
176	4-{4-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₆	344.1561	343.1486	[M + H] ⁺
177	4-{4-[(3,3-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₂₀ F ₂ N ₆	358.1718	357.1622	[M + H] ⁺
178	4-[4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indol-1-ylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₁ H ₂₀ N ₆	356.1749	355.1683	[M + H] ⁺
179	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	345.1226	344.1127	[M + H] ⁺

180	4-[4-(3,5-difluorophenyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₁₃ F ₂ N ₅	337.1139	336.1057	[M + H] ⁺
181	4-{2-methyl-4-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₅ O	385.1150	384.1086	[M + H] ⁺
182	4-[4-(1-benzothiophen-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ S	357.1048	356.0969	[M + H] ⁺
183	4-[4-(1-benzofuran-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O	341.1277	340.1217	[M + H] ⁺
184	4-[2-methyl-4-(5-methyl-1-benzothiophen-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ S	371.1205	372.1210	[M + H] ⁺

185	4-[4-(7-chloro-1-benzothiophen-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C20 H14 Cl N5 S	391.0658	392.0712	[M + H] ⁺
186	4-[2-methyl-4-(1-methyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C21 H18 N6	354.1593	353.1534	[M + H] ⁺
187	4-[4-(3,4-dihydronaphthalen-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H19 N5	353.1640	352.1583	[M + H] ⁺
188	4-[2-methyl-4-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355.1797	354.1732	[M + H] ⁺
189	4-{2-methyl-4-[(2 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355.1797	354.1716	[M + H] ⁺

190	4-{2-methyl-4-[(2 <i>R</i>)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl]-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355.1797	354.1728	[M + H] ⁺
191	4-[4-(7-fluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C19 H14 F N5 O2	363.1132	362.1022	[M + H] ⁺
192	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C19 H16 N6 O2	360.1335	361.1420	[M + H] ⁺
193	4-(2-methyl-4-{[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C20 H16 F3 N5 O	399.1307	398.1246	[M + H] ⁺
194	4-{4-[(2-fluorophenyl)ethynyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C20 H14 F N5	343.1233	342.1116	[M + H] ⁺

195	4-[2-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C22 H21 N5	355.1797	356.1805	[M + H] ⁺
196	4-[4-(cyclopropylethynyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridine-2,6-diamine	C17 H16 N6	304.1436	305.1458	[M + H] ⁺
197	4-{4-[(2-methoxyphenyl)ethynyl]-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C21 H17 N5 O	355.1433	356.1442	[M + H] ⁺
198	4-[4-(cyclopropylethynyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine	C17 H15 N5	289.1327	288.1228	[M + H] ⁺
199	4-(2-methyl-4-{3-[3-(piperidin-1-yl)propoxy]phenyl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C26 H30 N6 O	442.2481	443.2474	[M + H] ⁺

200	4-(2-methyl-4-{3-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]phenyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₂₆ H ₃₁ N ₇ O	457.2590	456.2477	[M + H] ⁺
201	4-{4-[3-(2-chloroethoxy)phenyl]-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl}pyridin-2-amine	C ₂₀ H ₁₈ Cl N ₅ O	379.1200	378.1140	[M + H] ⁺
202	4-(2-methyl-4-{3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy]phenyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O	414.2168	415.2165	[M + H] ⁺
203	4-(4-{3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O	388.2012	389.1996	[M + H] ⁺
204	4-(2-methyl-4-{3-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)pyridin-2-amine	C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₂	430.2117	431.2096	[M + H] ⁺

Example 160 was prepared from **Example 159** using method described in **Preparation 5**.

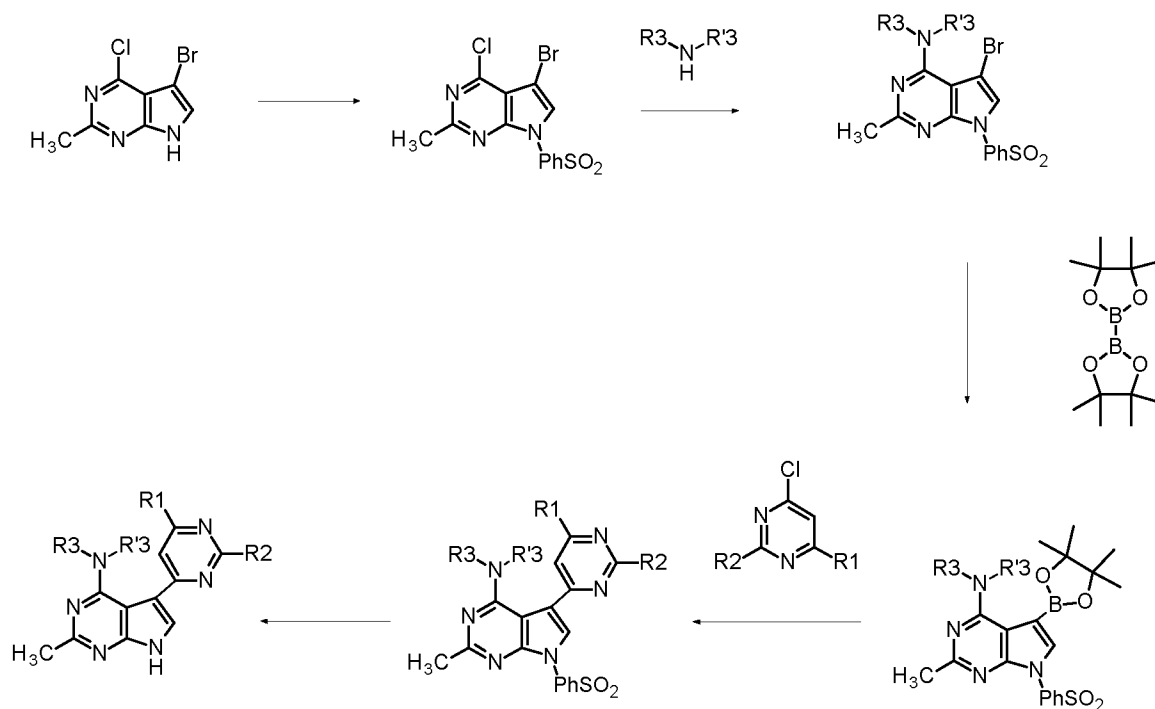
Example 188 was prepared from **Example 187** using method described in **Preparation 5**.

Example 189 and 190 were prepared from **Example 188** by preparative HPLC with a chiral stationary phase.

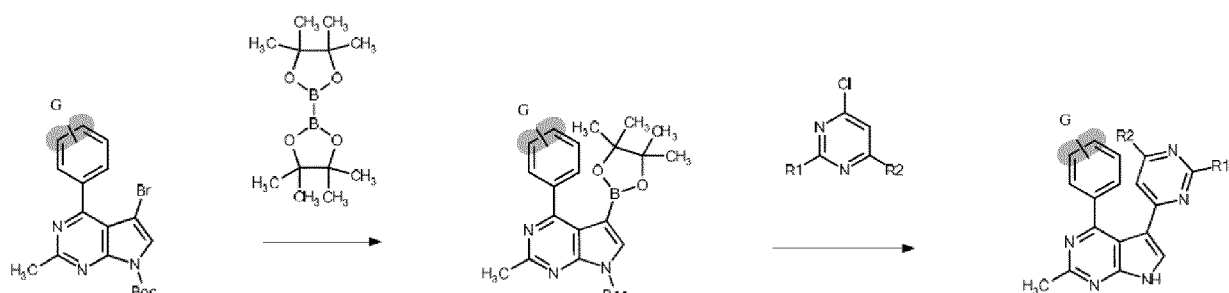
Example 191 was prepared from 2-(7-fluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane prepared from

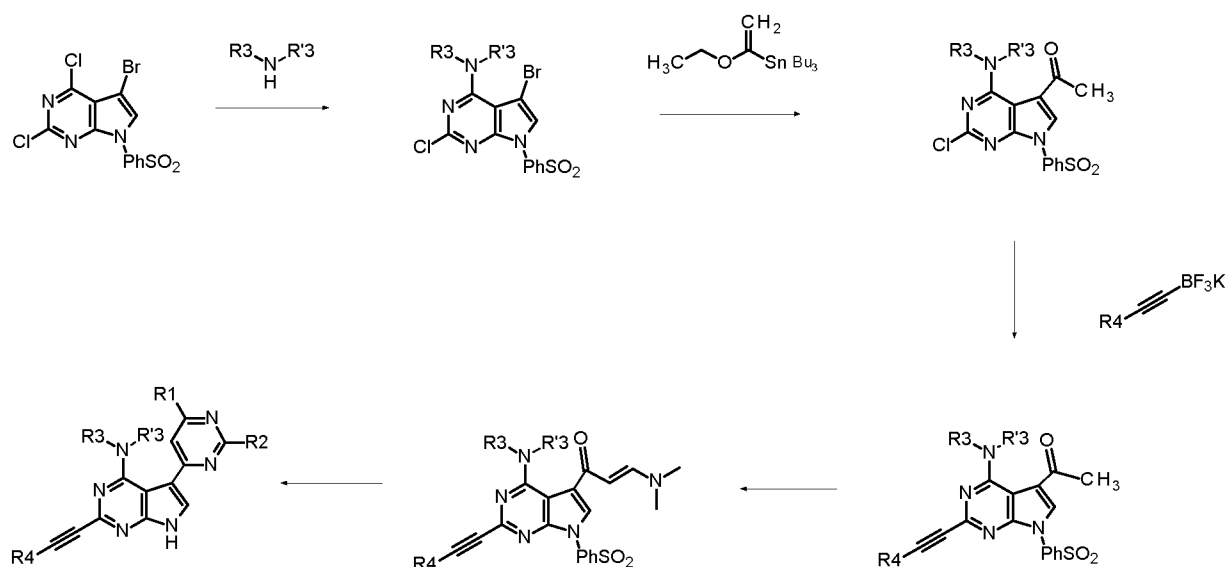
6-bromo-4-fluoro-1,3-benzodioxole following the procedure described in **Preparation 14**.
 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 7.18 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 1.35 (s, 12H).

General Procedure XIX



General Procedure XX



General Procedure XXI**In General Procedures XIX, XX and XXI:**

- R_1 and R_2 are as defined in formula (I),

- R_3 represents a hydrogen atom, a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group, $-(C_0-C_6)$ alkylene-Cy₁, $-(C_0-C_6)$ alkylene-Cy₁-Cy₂, $-(C_0-C_6)$ alkylene-Cy₁-O- (C_1-C_6) alkylene-Cy₂, it being understood that Cy₁ and Cy₂, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or an heteroaryl group,

and R'_3 represents a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group,

or R_3 and R'_3 form with the nitrogen atom carrying them a heterocycloalkyl or an heteroaryl,

- R_4 represents a hydrogen atom, a linear or branched (C_1-C_6) alkyl group or a cycloalkyl group,

- G represents a group selected from the list of substituents defined in formula (I), it being understood that the phenyl may be substituted by from 1 to 4 independent G groups.

Example 206: 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Step 1: 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from 4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 4.06 mmol) following procedure described in **Preparation 19**, the desired product (1.264 g, 3.27 mmol, 81%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 2.69 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.46 min; m/z = 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 2: 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (1.2 g, 3.10 mmol) and (2,6-difluorophenyl)methanamine (2 eq) following procedure described in **Preparation 8**, the desired product (1.410 g, 2.86 mmol, 92%) was obtained as a white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.52 min; m/z = 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 3: 7-(benzenesulfonyl)-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-2-methyl-5-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (Preparation 28)

To a solution of the compound obtained in Step 2 (1 g, 2.03 mmol) in THF (5 mL) was added bis(pinacolato)diboron (1.2 eq), KOAc (3 eq) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10% wt). The resulting mixture was degassed under N_2 for 5 minutes before heated at 140 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The reaction mixture was filtered through a plug of celite, washed with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 and conc. *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the desired product (0.675 g, 1.25 mmol, 62%) as a white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.63 min; m/z = 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 4: 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7-(benzenesulfonyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.915 g, 1.69 mmol) and 4-chloropyrimidin-2-amine (1.5 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the product (0.551 g, 1.08 mmol, 64%) was obtained as a pale brown solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 2H), 7.01 (t, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.90 (d, 2H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.41 min; *m/z* = 508 [M+H]⁺

Step 5: 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 4 (0.551 g, 1.08 mmol) following procedure described in **Preparation 20**, the desired product (0.159 g, 0.432 mmol, 40%) was obtained as a pale orange solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.06 (q, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.91 (d, 2H), 2.36 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.96 min; *m/z* = 368 [M+H]⁺

Example 208: 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Step 1: 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Starting from 4-chloro-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1 g, 4.06 mmol) following procedure described in **Preparation 19**, the desired product (1.264 g, 3.27 mmol, 81%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 – 8.16 (m, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 2.69 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.46 min; *m/z* = 387 [M+H]⁺

Step 2: 7-(benzenesulfonyl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)-5-bromo-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.5 g, 1.29 mmol) and 1,3-benzodioxol-4-ylmethanamine (2 eq) following procedure described in **Preparation 8**, the desired product (0.562 g, 1.12 mmol, 87%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 – 8.11 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.69 (d, 2H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.52 min; *m/z* = 501 [M+H]⁺

Step 3: 7-(benzenesulfonyl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)-2-methyl-5-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (**Preparation 28**)

To a solution of the compound obtained in Step 2 (0.25 g, 0.5 mmol) in THF (5 mL) was added bis(pinacolato)diboron (1.2 eq), KOAc (3 eq) and PdCl₂(PPh₃)₂ (10% wt). The resulting mixture was degassed under N₂ for 5 minutes before heated at 140 °C on a CEM microwave reactor for 1 hour. The reaction mixture was filtered through a plug of celite, washed with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.227 g, 0.414 mmol, 83%) as a white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.61 min; *m/z* = 549 [M+H]⁺

Step 4: 4-[7-(benzenesulfonyl)-4-[(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)amino]-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 3 (227 mg, 0.414 mmol) and 4-chloropyrimidin-2-amine (1.5 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (85 mg, 0.165 mmol, 40%) was obtained as a pale brow solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 2H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.54 (s, 2H), 6.80 – 6.63 (m, 3H), 6.51 (t, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.44 min; *m/z* = 549 [M+H]⁺

Step 5: 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-N-(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 4 (85 mg, 0.165 mmol) following procedure described in **Preparation 20**, the desired product (25 mg, 0.066 mmol, 40%) was obtained as a pale orange solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 10.55 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.91 – 6.72 (m, 3H), 6.22 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.81 (d, 2H), 2.37 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 0.935 min; *m/z* = 376 [M+H]⁺

Example 210: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine

Step 1: *tert*-butyl 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate

Starting from *tert*-butyl 5-bromo-4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-7-carboxylate (see **Example 164**, Step 2) (240 mg, 0.51 mmol) following procedure described in **Preparation 28**, the desired product (75 mg, 0.145 mmol, 28%) was obtained as a white solid.

LC/MS (method B): RT = 1.62 min; *m/z* = 516 [M+H]⁺

Step 2: 4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (75 mg, 0.145 mmol) and 4-chloropyrimidin-2-amine (1.5 eq) following procedure described in **Preparation 18**, the desired product (7 mg, 0.018 mmol, 13%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.10 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.02 min; *m/z* = 383 [M+H]⁺

Example 211: 4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-ethynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine

Step 1: 2-[7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-2-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

Starting from 7-(benzenesulfonyl)-5-bromo-2,4-dichloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (prepared following procedure described in WO2007/042299) (0.875 g, 2.15 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2.5 eq) following procedure described in **Preparation 8**, the desired product (1.044 g) was obtained as a pale yellow solid (purity around 80% by LC-MS). The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.69 min; m/z = 505 [M+H]

Step 2: 1-[7-(benzenesulfonyl)-2-chloro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]ethan-1-one (**Preparation 29**)

The compound obtained in Step 1 (0.52 g, 1.03 mmol), LiCl (2.5 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1 eq) and tributyl(1-ethoxyvinyl)tin (1.2 eq) were dissolved in 1,4-dioxane (10 mL) under N₂ at room temperature. The reaction mixture was stirred at 100 °C overnight under N₂. The reaction mixture was cooled to room temperature, 2N HCl (5 mL) solution was added and the reaction mixture stirred for 1 hour. The reaction mixture was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) solution and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (0.448 g). Purity around 70% by LC-MS. The compound was used without further purification.

LC/MS (method B): RT = 1.55 min; m/z = 467 [M+H]⁺

Step 3: Potassium *tert*-butyldimethyl[2-(trifluoroboranyl)ethynyl]silane (**Preparation 30**)

To a solution of *tert*-butyldimethyl[2-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)ethynyl]silane (0.973 g, 3.65 mmol) in acetone (15 mL) was added a solution of potassium bifluoride (4 eq) in water (5 mL) at 0 °C and the suspension was allowed to warm to room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was triturated

with warm acetone to give the product (0.705 g, 2.86 mmol) as a white solid which was used without further purification.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 0.89 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

Step 4: 1-[7-(benzenesulfonyl)-2-[2-(tert-butyldimethylsilyl)ethynyl]-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]ethan-1-one

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.400 g, 0.86 mmol) and potassium *tert*-butyldimethyl[2-(trifluoroboranyl)ethynyl]silane (1.78 eq) following procedure described in **Preparation 10**, the desired product (0.220 g, 0.35 mmol, 45%) was obtained as yellow oil.

LC/MS (method B): RT = 1.75 min; m/z = 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 5: 1-[7-(benzenesulfonyl)-2-[2-(tert-butyldimethylsilyl)ethynyl]-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-one (Preparation 31)

To a solution of the compound obtained in Step 4 (0.220 g, 0.35 mmol) in DMF (5 mL) was added *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (6 eq) at room temperature under N_2 . The reaction mixture was stirred at 90 °C for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water (20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using EtOAc and isohexane as eluent to give the product (84 mg, 0.134 mmol, 35%) as a yellow oil.

LC/MS (method B): RT = 1.69 min; m/z = 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 6: 4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-ethynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine (Preparation 32)

To a solution of the compound obtained in Step 5 (84 mg, 0.134 mmol) in THF (3 mL) was added TBAF (1M in THF solution, 1.1 eq) at 0 °C under N_2 . The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 1 hour. The mixture was diluted with DCM (10 mL), washed with sat. aq. NaHCO_3 solution, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in butan-1-ol (3 mL), guanidine carbonate (1.5 eq) and sodium methoxide (4 eq) were added and the reaction mixture was stirred at 130 °C on a CEM

microwave reactor for 30 minutes. The mixture was poured into water (10 mL) and DCM (10 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with 10% MeOH in DCM followed by preparative HPLC at pH = 4 to afford the product (1.4 mg, 0.004 mmol, 3%) as a yellow solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.64 (t, 2H), 2.76 (t, 2H).

LC/MS (method B): RT = 1.13 min; *m/z* = 368 [M+H]⁺

Examples 205-212 in the following **Table 5** were prepared by methods outlined in **General Procedure XIX, XXI** using appropriate commercially available boronate ester, amines and ethynyl. The compounds of **Example 208, 210, 211** are also included.

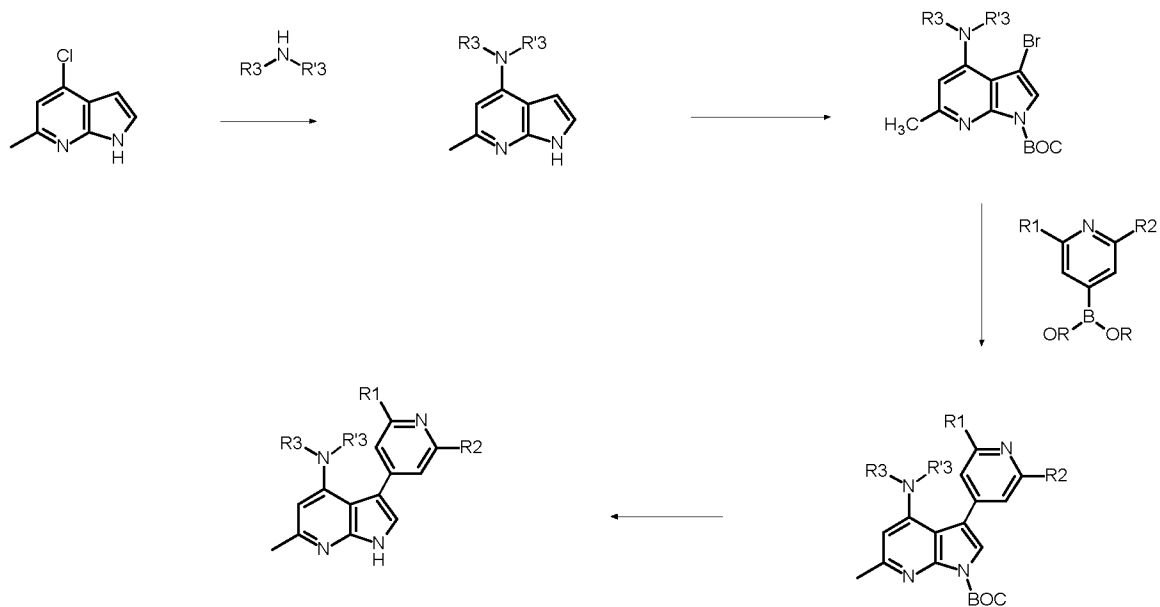
Table 5: HRMS (TOF, ESI) data

Example	Structure	Mol Formula	Calcd Exact Mass	Found m/z	Adduct
205	5-(2-amino-6-methylpyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₇	381.1513	382.1569	[M + H] ⁺
206	5-(2-aminopyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₇	367.1357	368.1413	[M + H] ⁺

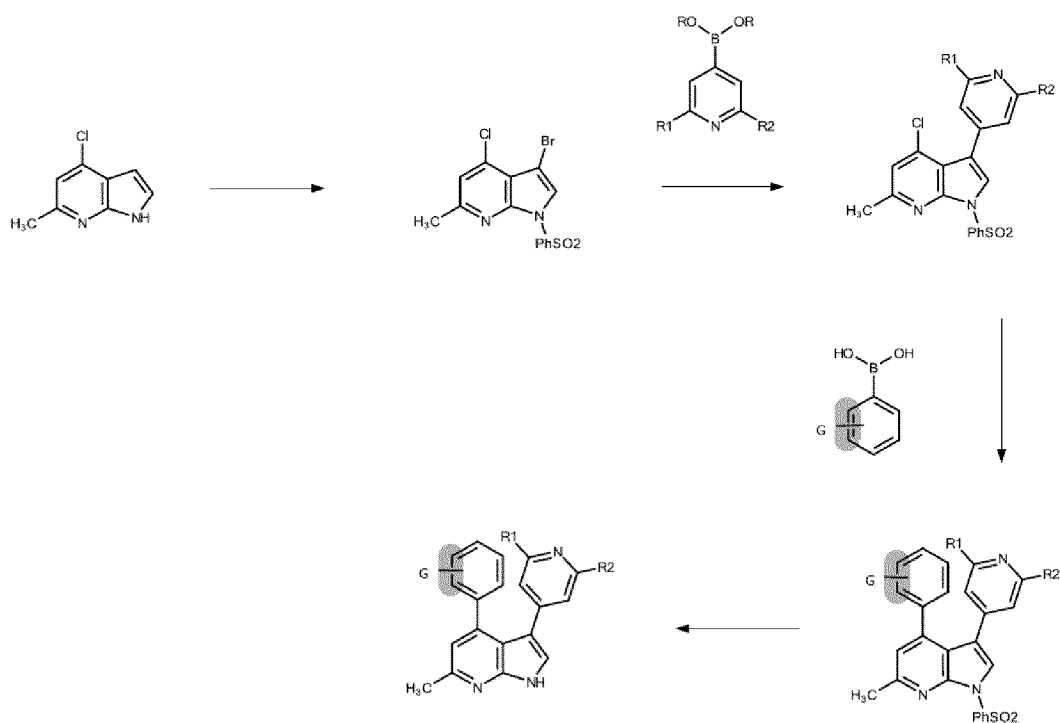
207	4-[4-(1-benzothiophen-2-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ S	358.1001	359.1020	[M + H] ⁺
208	5-(2-aminopyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(1,3-benzodioxol-4-ylmethyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₉ H ₁₇ N ₇ O ₂	375.1444	374.1375	[M + H] ⁺
209	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ O ₂	346.1178	347.1190	[M + H] ⁺
210	4-[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₆ O ₂	382.0990	381.0912	[M + H] ⁺
211	4-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-yl)-2-ethynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl]pyrimidin-2-amine	C ₂₁ H ₁₇ N ₇	367.1545	366.1442	[M + H] ⁺

212	5-(6-aminopyrimidin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-amine	C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₇	367.1357	368.1376	[M + H] ⁺
-----	---	---	----------	----------	----------------------

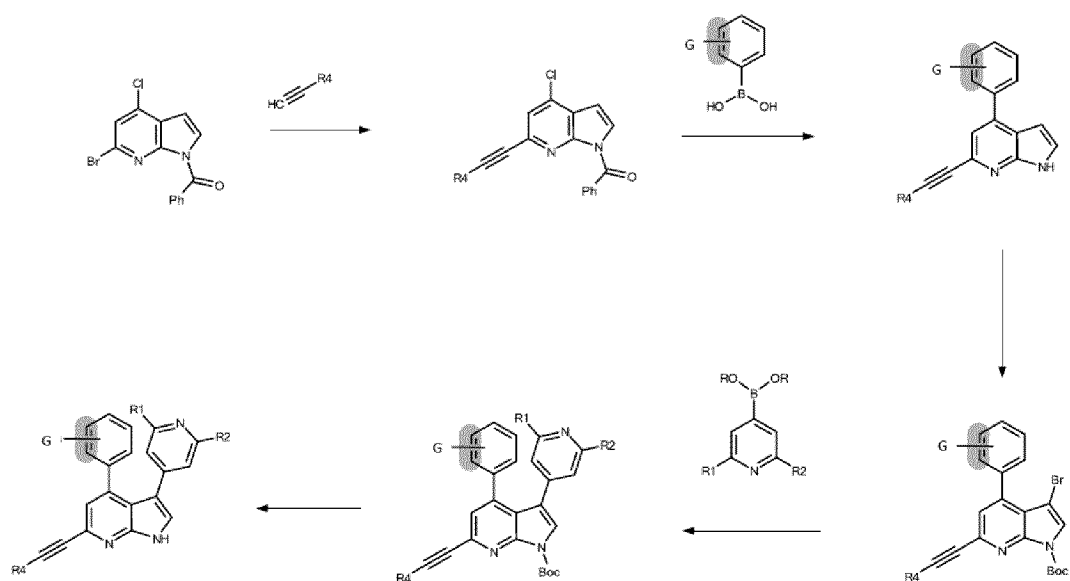
General Procedure XXII

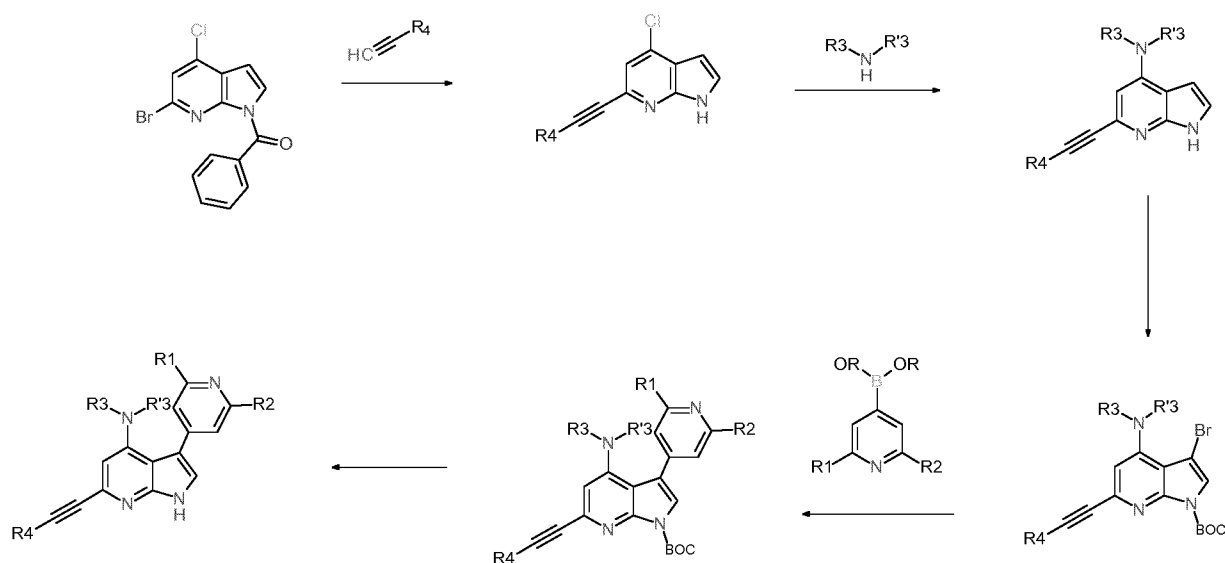
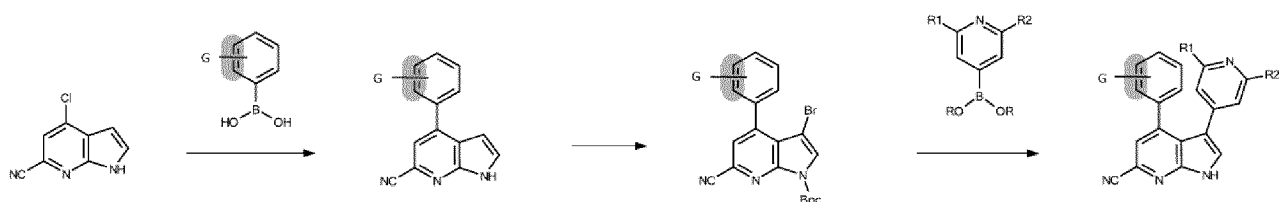


General Procedure XXIII



General Procedure XXIV



General Procedure XXV**General procedure XXVI****In General Procedures XXII to XXIV:**

- R_1 and R_2 are as defined in formula (I),

- R_3 represents a hydrogen atom, a linear or branched $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl group, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)$ alkylene- Cy_1 , $-(\text{C}_0\text{-C}_6)$ alkylene- $\text{Cy}_1\text{-Cy}_2$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)$ alkylene- $\text{Cy}_1\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkylene- Cy_2 , it being understood that Cy_1 and Cy_2 , independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or a heteroaryl group, and R'_3 represents a hydrogen atom or a linear or branched $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl group, or R_3 and R'_3 form with the nitrogen atom carrying them a heterocycloalkyl or an heteroaryl,

- R_4 represents a hydrogen atom, a linear or branched $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl group or a cycloalkyl group,

- G represents a group selected from the list of substituents defined in formula (I), it being understood that the phenyl may be substituted by from 1 to 4 independent G groups.

Example 213: 3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine

5 *Step 1: N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine (Preparation 33)*

To a solution of 4-chloro-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (0.5 g, 3 mmol) in MeCN (15 mL) was added 2,6-difluorobenzylamine (2 eq) and pTSA.H₂O (2 eq) under N₂ at room temperature. The reaction mixture was heated at 150 °C in a CEM microwave reactor for 4 hours. The mixture was diluted with sat. aq. NaHCO₃ (20 mL) solution and EtOAc (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give the product (0.521 g, 1.90 mmol, 63%) as yellow solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.43 (tt, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 2.35 (s, 3H).

LC/MS (method A): RT = 1.82 min; *m/z* = 274 [M+H]⁺

Step 2: tert-butyl 3-bromo-4-[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.415 g, 1.51 mmol) following procedure described in **Preparation 17**, the desired product (0.280 g, 0.61 mmol, 40%) was obtained as a solid.

¹H NMR (399 MHz, Chloroform-d) δ 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 6.95 (t, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.57 (d, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.65 (s, 10H).

LC/MS (method A): RT = 2.53 min; *m/z* = 452 [M+H]⁺

25 *Step 3: tert-butyl 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate*

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.280 g, 0.61 mmol) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.4 eq) following

procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.154 g, 0.33 mmol, 53%) was obtained as an off-white solid.

LC/MS (method B): RT = 0.99 min; m/z = 466 $[M+H]^+$

Step 4: 3-(2-aminopyridin-4-yl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.154 g, 0.33 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the product (0.110 g, 0.30 mmol, 91%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.42 (tt, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 3H), 6.51 – 6.43 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.23 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 2.39 (s, 3H).

LC/MS (method A): RT = 1.58 min; m/z 366 $[M+H]^+$

Example 214: 4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

Step 1: 1-(benzenesulfonyl)-3-bromo-4-chloro-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Starting from 4-chloro-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (0.713 g, 4.27 mmol) following procedure described in **Preparation 19**, the desired product (0.493 g, 1.28 mmol, 30%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 – 8.13 (m, 3H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 2.56 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.52 min; m/z = 386 $[M+H]^+$

Step 2: 4-[1-(benzenesulfonyl)-4-chloro-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.493 g, 1.28 mmol) and 4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amine (1.4 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.200 g, 0.501 mmol, 39%) was obtained as a pale yellow solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 – 8.17 (m, 2H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.81 – 7.63 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.13 min; *m/z* = 399 [M+H]⁺

Step 3: 4-[1-(benzenesulfonyl)-4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.133 g, 0.33 mmol) and (5-fluoropyridin-3-yl)boronic acid (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the product (97 mg, 0.211 mmol, 63%) was obtained as a pale brown solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, 1H), 8.31 – 8.23 (m, 2H), 8.19 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.62 – 7.44 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.89 (dd, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

LC/MS (method B): RT = 1.1 min; *m/z* = 460 [M+H]⁺

Step 4: 4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 3 (97 mg, 0.211 mmol) following procedure described in **Preparation 20**, the desired product (20 mg, 0.06 mmol, 30%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).

LC/MS (method A): RT = 1.67 min; *m/z* = 320 [M+H]⁺

Example 215: 4-[6-(cyclopropylethynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

Step 1: 1-benzoyl-4-chloro-6-(cyclopropylethynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Starting from 1-benzoyl-6-bromo-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (prepared following procedure described on WO2009/087225) (1.12 g, 3.72 mmol) and ethynylcyclopropane (3 eq) following procedure described in **Preparation 27**, the desired product (1.053 g, 3.28 mmol, 88%) was obtained as a pale brown solid.

LC/MS (method B): RT = 1.52 min; *m/z* = 321 [M+H]⁺

Step 2: 6-(cyclopropylethynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.5 g, 1.56 mmol) and (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)boronic acid (1.2 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.234 g, 0.74 mmol, 47%) was obtained as a brown solid.

LC/MS (method B): RT = 1.35 min; m/z = 316 $[M+H]^+$

Step 3: *tert*-butyl 3-bromo-6-(cyclopropylethynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.234 g, 0.74 mmol) following procedure described in **Preparation 17**, the desired product (0.326 g, 0.658 mmol, 89%) was obtained as a pale yellow solid.

LC/MS (method B): RT = 1.7 min; m/z = 497 $[M+H]^+$

Step 4: *tert*-butyl 3-(2-([*tert*-butoxy]carbonyl)amino)pyridin-4-yl)-6-(cyclopropylethynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate

Starting from the compound obtained in Step 3 (0.326 g, 0.658 mmol) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.211 g, 0.347 mmol, 53%) was obtained as a pale yellow solid.

LC/MS (method A): RT = 3.05 min; m/z = 609 $[M+H]^+$

Step 5: 4-[6-(cyclopropylethynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine

Starting from the compound obtained in Step 4 (0.211 g, 0.347 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (54 mg, 0.132 mmol, 38%) was obtained as a white solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.73 – 6.60 (m, 3H), 6.05 (m, 1H), 5.89 (dd, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.20 (ddd, 4H), 1.60 (tt, 1H), 0.98 – 0.87 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 2H).

LC/MS (method A): RT = 2.16; m/z = 409 $[M+H]^+$

Example 216: 3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropylethynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine

Step 1: 4-chloro-6-(cyclopropylethynyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Preparation 34)

To a solution of 1-benzoyl-6-bromo-4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (prepared following procedure described in WO2009/087225) (1.52 g, 4.54 mmol) in Et₃N (15 ml) and THF (3 mL) was added ethynylcyclopropane (3 eq) and CuI (0.3 eq) at room temperature. The solution was purged with N₂ for 5 minutes before adding Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.3 eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Water (1 mL) was added to the reaction mixture and heated at 80 °C on CEM microwave reactor for 1 hour. The mixture was diluted with water (20 mL) and DCM (20 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent followed by trituration with isohexane to give the product (0.652 g, 3 mmol, 66%) as an off-white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 1.59 (tt, 1H), 1.01 – 0.85 (m, 2H), 0.89 – 0.72 (m, 2H).

LC/MS (method B): RT = 1.31 min; m/z = 217 $[M+H]^+$

Step 2: 6-(cyclopropylethynyl)-N-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-amine (Preparation 35)

The compound obtained in Step 1 (0.3 g, 1.38 mmol), 2,6-difluorobenzylamine (1.2 eq), BrettPhos (0.01 eq) and BrettPhos precatalyst (0.01 eq) were added into a microwave vial. The vial was sealed with a teflon screw-cap, then evacuated and backfilled with N₂. LiHMDS (1M solution in THF, 2 eq) was added at room temperature under N₂. The reaction mixture was heated at 65 °C in a CEM microwave reactor for 4 hours. The reaction mixture was quenched with 1N HCl (2 mL) solution and diluted with DCM (50 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash chromatography using MeOH and DCM as eluent to give the product (0.429 g, 1.32 mmol, 96%) as a pale brown solid.

^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (t, 1H), 7.43 (tt, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 1.53 (tt, 1H), 0.96 – 0.81 (m, 2H), 0.80 – 0.66 (m, 2H).

LC/MS (method B): RT = 1.12 min; m/z = 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 *Step 3: tert-butyl 3-bromo-6-(cyclopropylethynyl)-4-[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate*

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.429 g, 1.32 mmol) following procedure described in **Preparation 17**, the desired product (0.463 g, 0.921 mmol, 69%) was obtained as an off-white solid.

10 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 7.42 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.19 (t, 1H), 4.56 (d, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.50 (m, 1H), 1.00 – 0.86 (m, 4H).

LC/MS (method B): RT = 1.61 min; m/z = 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 4: tert-butyl 3-(2-[(tert-butoxy)carbonyl]amino)pyridin-4-yl)-6-(cyclopropylethynyl)-4-[(2,6-difluorophenyl)methyl]amino}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxylate

15 Starting from the compound obtained in Step 3 (0.463 g, 0.921 mmol) and *tert*-butyl *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (0.233 g, 0.378 mmol, 41%) was obtained as a pale yellow solid.

20 ^1H NMR (399 MHz, Chloroform- d) δ 8.25 – 8.19 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.53 – 1.48 (m, 1H), 0.97 – 0.82 (m, 4H).

LC/MS (method B): RT = 1.64 min; m/z = 616 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Step 5: 3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropylethynyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-4-amine

25 Starting from the compound obtained in Step 4 (0.233 g, 0.378 mmol) following procedure described in **Preparation 7**, the desired product (88 mg, 0.211 mmol, 56%) was obtained as a white solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.50 – 6.42 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.31 (t, 1H), 4.48 (d, 2H), 1.56 (tt, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.80 – 0.71 (m, 2H).

LC/MS (method B): RT = 1.09 min; *m/z* = 416 [M+H]⁺

5 **Example 223: 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile**

*Step 1: 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile*

Starting from 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile (prepared from *Synthesis*,
2008, (2), 201-204) (100 mg, 0.56 mmol) and (1,3-benzodioxol-5-yl)boronic acid (1.1 eq)
10 following procedure described in **Preparation 3**, the desired product (84 mg, 0.32 mmol, 57%) was obtained as a yellow solid.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.14 (s, 2H).

LC/MS (method B): RT = 1.23 min; *m/z* = 264 [M+H]⁺

15 *Step 2: tert-butyl 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-bromo-6-cyano-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylate*

Starting from the compound obtained in Step 1 (0.289 g, 1.1 mmol) following procedure described in **Preparation 17**, the desired product (0.373 g, 0.84 mmol, 77%) was obtained as a yellow solid.

20 ¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.14 (s, 2H), 1.64 (s, 9H).

*Step 3: 3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-6-carbonitrile*

Starting from the compound obtained in Step 2 (0.180 g, 0.41 mmol) and *tert*-butyl
25 *N*-[4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]carbamate (1.1 eq) following procedure described in **Preparation 3**. The crude reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in DCM (2mL) and TFA (1.5 mL) following procedure described in **Preparation 7**. The crude reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the

residue was triturated with MeOH to give the product (49 mg, 0.137 mmol, 34%) as a TFA salt.

¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (t, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.49 – 6.30 (m, 2H), 6.05 (s, 2H).

5 LC/MS (method B): RT = 0.97 min; *m/z* = 356 [M+H]⁺

Examples 213-225 in the following **Table 6** were prepared by methods outlined in **General Procedure XXII-XXVI** using appropriate commercially available boronate ester, amines and ethynyl. The compounds of Example **213, 214, 215, 216, 223** are also included.

Table 6: HRMS (TOF, ESI) data

Example	Structure	Mol Formula	Calcd Exact Mass	Found <i>m/z</i>	Adduct
213	3-(2-aminopyridin-4-yl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-6-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-amine	C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₅	365.1452	366.1514	[M + H] ⁺
214	4-[4-(5-fluoropyridin-3-yl)-6-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C ₁₈ H ₁₄ F N ₅	319.1233	320.1299	[M + H] ⁺
215	4-[6-(cyclopropylethynyl)-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₂	408.1586	409.1618	[M + H] ⁺

216	3-(2-aminopyridin-4-yl)-6-(cyclopropylethynyl)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-4-amine	C ₂₄ H ₁₉ F ₂ N ₅	415.1609	416.1638	[M + H] ⁺
217	4-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	358.1430	359.1428	[M + H] ⁺
218	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(cyclopropylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridine-2,6-diamine	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₂	409.1539	410.1570	[M + H] ⁺
219	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(cyclopropylethynyl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	394.1430	395.1430	[[M + H] ⁺
220	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethynyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridin-2-amine	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₂	354.1117	355.1120	[M + H] ⁺

221	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethynyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridine-2,6-diamine	C21 H15 N5 O2	369.1226	368.1146	[M + H] ⁺
222	4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-methyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridine-2-amine	C20 H16 N4 O2	344.1273	343.1191	[M + H] ⁺
223	3-(2-aminopyridin-4-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridine-6-carbonitrile	C20 H13 N5 O2	355.1069	354.1014	[M + H] ⁺
224	4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(2,6-diaminopyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridine-6-carbonitrile	C20 H14 N6 O2	370.1178	371.1170	[M + H] ⁺
225	4-[6-methyl-4-(4-methyl-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-6-yl)-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]pyridin-3-yl]pyridine-2-amine	C22 H21 N5 O	371.1746	372.1738	[M + H] ⁺

PHARMACOLOGICAL STUDY

EXAMPLE A: Kinase TR-FRET assays

Inhibition of the enzymatic activity of human kinases was evaluated in a Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET) assay in 384-well reaction plates. In this assay, full-length human kinases from Carna Biosciences – DYRK1A (NM_001396, ref. 04-130; 2.0 ng/μl), DYRK1B (NM_004714, ref. 04-131; 1.2 ng/μl), CLK1 (NM_001162407, ref. 04-126; 0.7 ng/μl), CDK9 (NM_001261, ref. 04-110; 0.9 ng/μl), or GSK3β (NM_001146156, ref. 04-141; 2.0 ng/μl) – were incubated for 40 minutes (DYRK1A and DYRK1B) or 100 minutes (CLK1, CDK9 and GSK3β) at room temperature with ATP (Sigma A2383, 10 μM) and a *ULight*TM-labelled human Myelin Basic Protein (MBP) peptide substrate (Perkin Elmer TRF0109, 100 nM) in a reaction buffer composed of 50 mM HEPES pH7.4, 1 mM EGTA, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT and 0.01% Tween20. Test compounds of the invention were added in reaction buffer at a range of concentrations from 0.1 nM to 30 μM. Following addition of EDTA (Sigma E7889, 10 mM) to stop the reaction, Europium-labelled mouse monoclonal antibody recognizing phospho-Thr232 in MBP (Perkin Elmer TRF0201, 1 nM) was added. After one hour, the reaction plates were read using a fluorescence reader (EnVision®, Perkin Elmer) at 620nm and 665 nm (excitation at 340 nm): when the Europium donor fluorophore is excited by light at 340 nm, an energy transfer (620 nm) to the acceptor occurs, which will then emit light at 665 nm. The activity, and hence inhibition, of DYRK1A kinase activity is thus measured by the relative intensity of the emitted light. The IC₅₀ was calculated from the concentration-activity curve as the concentration of the test compound required for 50% inhibition of kinase activity. The results are presented in Table 1.

EXAMPLE B: Kinase ADP assays

The activity of His-TEV-DYRK1A Kinase domain (aa127-485) was measured using the accumulation of ADP produced during the phosphorylation of the peptide substrate Woodtide (Zinnsser Analytic) using ATP (Sigma Aldrich A7699). The enzyme reaction was conducted in assay buffer (pH 7.4), containing 15 mM Hepes; 20 mM NaCl; 1 mM EGTA; 10 mM MgCl₂; 0.02% Tween20 and 0.1 mg/ml Bovine-γ-globulin. Test compounds of the invention were added in reaction buffer in a range of concentrations for

10 minutes at 30°C in the presence of 20 nM DYRK1A enzyme, 40 µM peptide substrate and 20 µM ATP. Detection reagents (DiscoverX 90-0083), ADP Hunter Plus Reagent A and then ADP Hunter Plus Reagent B were added. After a following 20 minutes incubation at 30°C, ADP Hunter Plus Stop Solution was added. The fluorescence intensity was measured at 590nm. The IC₅₀ was calculated from the concentration-activity curve as the concentration of the test compound required for 50% inhibition of kinase activity. The results are presented in Table 1.

EXAMPLE C: Cellular DYRK1A autophosphorylation assay

On day 0, human U2-OS osteosarcoma cells were seeded in 12-well culture plates (100,000 cells per well) and incubated at 37°C in the presence of 5% CO₂ in 1 ml McCoy's 5A (Modified) medium containing GlutaMAX™ (Gibco 36600), supplemented with 50 units/ml penicillin, 50 µg/ml streptomycin, 10 mM Hepes buffer, pH = 7.4, and 10% foetal calf serum (FCS, Sigma F7524). On day 1, medium was replaced with 500 µl Optimem medium containing GlutaMAX™ (Gibco 51985), 150 ng of a pcDNA3.1 plasmid (Invitrogen) containing a sequence coding for full-length, wild-type human DYRK1A (NM_001396) with an HA tag, 0.3 % lipofectamine (Invitrogen 18324-020), and 0.6 % Plus reagent (Invitrogen Cat N°11514-015). After 5 hours, medium was replaced with 900 µl McCoy's 5A (Modified) medium containing GlutaMAX™ (Gibco 36600). On day 2, cells were exposed to a range of concentrations of the test compounds of the invention for 5 hours. Cells were then washed in phosphate-buffered saline solution and cell lysed in lysis buffer comprised of 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 1% triton X-100, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA and protease (1% v/v; 539134; Calbiochem) and phosphatase (1% v/v; 524625; Calbiochem) inhibitor cocktails (50 µl lysis buffer/well). The relative levels of phospho-Ser520-DYRK1A were assayed using either western blotting or the Mesoscale ELISA platform. For analysis by western blot, lysates were diluted into Laemmli sample buffer (Bio-Rad) containing 5% v/v β-mecaptoethanol, heated for 5 min at 95°C, and resolved on Tris-glycine gels or NuPage Bis-Tris gels (Novex; Invitrogen). Biotinylated molecular weight standards (Cell Signaling Technology) were included in all gels. Proteins were transferred to nitrocellulose membranes (Hybond, ECL; Amersham), which were blocked in Tris-buffered saline / 0.1% tween 20 (TBST) containing 5% milk, and probed at 4°C overnight with anti-phospho-Ser520-DYRK1A antibody (Eurogentec SE6974-75;

0.23 µg/ml in 5% BSA) or anti DYRK1A antibody (Abnova H00001859; 0.5 µg/ml in 5% milk). Peroxidase-conjugated secondary antibodies were diluted into 5% milk and applied to membranes for 1h at 20°C. Chemiluminescence detection was performed using the ECL plus western blotting detection kit (Amersham) and was recorded on ECL plus hyperfilm (Amersham). Blots were scanned using the Bio-Rad GS-800 calibrated densitometer and quantitative analysis of western blots was performed using TotalLab software (Amersham). IC₅₀ values for inhibition of phospho-Ser520-DYRK1A were calculated from dose-response curves plotting the ratio between phospho-Ser520-DYRK1A and total DYRK1A signals at each concentration. For analysis by Mesoscale ELISA, lysates were transferred to BSA-blocked ELISA plates with pre-bound anti-HA capture antibodies (Novus biological NB600-364; 15 µg/ml) for 1 hour with shaking at RT. Anti-phospho-Ser520-DYRK1A antibody (Eurogentec SE6974-75; 2.3 – 3.0 mg/ml) and anti DYRK1A antibody (Abnova H00001859; 3 µg/ml) was then added for 1 hour at RT, followed by addition of Sulfa-TAG anti-rabbit detection antibody (ref MSD R32AB; 1 µg/ml) and Sulfa-TAG anti-mouse detection antibody (ref MSD R32-AC-1; 1 µg/ml). After a further 1 hour, Read Buffer was added and plates were read on the Sector Imager 2400 (Mesoscale). IC₅₀ values for inhibition of phospho-Ser520-DYRK1A were calculated from dose-response curves. The results showed that the compounds of the invention are powerful inhibitors of cellular DYRK1A Ser520 autophosphorylation. The results are presented in Table 1.

EXAMPLE D: Pharmacodynamic assay in tumor xenografts for inhibition of DYRK1A autophosphorylation

For pharmacodynamics studies of inhibition of DYRK1A autophosphorylation, female SCID mice were injected subcutaneously with RS4;11 human acute lymphoblastic leukemia cells. When tumors reached a size of 200 – 300 mm³, mice were randomized into homogeneous groups of 3 and given a single oral administration of the compounds of the invention at doses of up to 100 mg/kg. At various times after treatment, typically 2 hours and 6 hours, treated and control mice were sacrificed, tumors were excised and proteins were extracted in tissue lysis buffer comprised of 150 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl pH 7.4, 1% triton X-100, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA and protease (1% v/v; 539134; Calbiochem) and phosphatase (1% v/v; 524625; Calbiochem) inhibitor cocktails. The relative levels of

phospho-Ser520-DYRK1A were assayed using western blotting. For this, lysates were diluted into Laemmli sample buffer (Bio-Rad) containing 5% v/v β -mercaptoethanol, heated for 5 min at 95°C, and resolved on Tris-glycine gels or NuPage Bis-Tris gels (Novex; Invitrogen). Biotinylated molecular weight standards (Cell Signaling Technology) were included in all gels. Proteins were transferred to nitrocellulose membranes (Hybond, ECL; Amersham), which were blocked in Tris-buffered saline / 0.1% tween 20 (TBST) containing 5% milk, and probed at 4°C overnight with anti-phospho-Ser520-DYRK1A antibody (Eurogentec SE6974-75; 0.23 μ g/ml in 5% BSA) or anti DYRK1A antibody (Abnova H00001859; 0.5 μ g/ml in 5% milk). Peroxidase-conjugated secondary antibodies were diluted into 5% milk and applied to membranes for 1h at 20°C. Chemiluminescence detection was performed using the ECL plus western blotting detection kit (Amersham) and was recorded on ECL plus hyperfilm (Amersham). Blots were scanned using the Bio-Rad GS-800 calibrated densitometer and quantitative analysis of western blots was performed using TotalLab software (Amersham). The percentage inhibition of phospho-Ser520-DYRK1A as compared to the control tumors was calculated using the ratio between phospho-Ser520-DYRK1A and total DYRK1A signals at each dose. The results showed that the compounds of the invention are powerful inhibitors of tumor DYRK1A Ser520 autophosphorylation.

EXAMPLE E: Efficacy studies in tumor xenografts

For anti-tumor efficacy studies, female nude NCr nu/nu mice were injected subcutaneously with U87-MG human glioblastoma cells. When tumors reached a size of approximately 150 mm³, mice were randomized into homogeneous groups of 8 and treated orally with the compounds of the invention at doses of up to 200 mg/kg once daily for up to 3 weeks. Anti-tumor efficacy was monitored by at least twice-weekly measurement of tumor sizes using calipers, and body weights were recorded in order to document potential general toxicity. Percentage tumor growth inhibition (TGI) on a given day was calculated using the formula: $(1 - [\text{RTV}(\text{treated}) / \text{RTV}(\text{untreated})]) \times 100$, where RTV = relative tumor volume on the given day *versus* start of treatment. The results showed that the compounds of the invention are powerful inhibitors of tumor growth.

Table 1: IC₅₀ of Dyrk1/Clk1 inhibitor

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assay	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assay	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assay	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assay	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assay	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 1		0,047				
Example 2	0,018	0,023	0,0222		4,41	0,48
Example 3		0,241				
Example 4	0,0253	0,044	0,044		10	
Example 5	0,0094	0,015	0,0005		10	
Example 6		0,07				
Example 7		0,039				
Example 8		0,038				
Example 9		0,06				
Example 10		0,085				
Example 11	0,0173	0,012	0,0132		10	
Example 12		2,041				
Example 13		1,373				
Example 14		0,043				
Example 15	0,0355	0,032	0,0143		10	
Example 16	0,0149	0,011	0,0178	0,0328	10	0,1402
Example 17	0,009	0,006	0,0013	0,0166	1,8543	0,0093
Example 18	0,0151	0,012	0,0003	0,024	10	0,0663
Example 19		0,025				
Example 20	0,0197	0,013				
Example 21	0,0102	0,023	0,0091		3,7762	
Example 22		0,018				
Example 23		0,015				
Example 24		0,066				
Example 25	0,0031	0,012	0,0079	0,0177	10	0,036
Example 26		0,029				
Example 27	0,0444	0,04	0,0522		10	
Example 28		0,011				

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 29		0,062				
Example 30		0,827				
Example 31		1,068				
Example 32	0,0056	0,015	0,0012		10	0,323
Example 33		0,165				
Example 34		0,278				
Example 35	0,0248	0,043	0,0094		10	0,8865
Example 36	0,0091	0,027	0,0062		5,5232	0,4857
Example 37	0,007	0,025	0,0005		10	0,358
Example 38		0,149				
Example 39		0,084				
Example 40		0,051				
Example 41		0,158				
Example 42		0,233				
Example 43		0,278				
Example 44		0,249				
Example 45	0,2005	0,496			30	0,6864
Example 46		0,369				
Example 47		0,372				
Example 48	0,043	0,044			10	0,208
Example 49		0,127				
Example 50		0,045				
Example 51	0,0029	0,013			10	0,126
Example 52	0,0043	0,007	0,0027	0,0167	10	0,0232
Example 53	0,0233	0,021			10	0,2375
Example 54	0,0129	0,032			10	0,5105
Example 55	0,0102	0,009	0,0043	0,0157	1,3025	0,0058
Example 56	0,0114	0,012			2,5354	0,0117
Example 57	0,0026	0,015	0,0098	0,0233	8,0604	0,0497
Example 58	0,0215	0,01	0,0175	0,0245	10	0,0337
Example 59	0,0102	0,042	0,0191		10	0,2587

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 60	0,003	0,011			10	0,0206
Example 61	0,0062	0,01	0,0029	0,0129	10	0,0115
Example 62	0,0186	0,008	0,0002	0,0162	10	0,021
Example 63	0,0107	0,014			10	0,0408
Example 64	0,0059	0,015	0,0093		10	0,2335
Example 65	0,0709	0,069			30	0,8984
Example 66	0,0107	0,045			10	0,3
Example 67		0,094				
Example 68		0,059				
Example 69	0,0016	0,006	0,0011		0,6478	0,0036
Example 70	0,0025	0,009	0,0015	0,0152	1,5031	0,027
Example 71	0,0051	0,008	0,0074	0,0237	10	0,031
Example 72	0,021	0,013			10	0,3
Example 73	0,0059	0,038			10	0,3
Example 74	0,0012	0,014		0,0184	10	0,1115
Example 75	0,0143	0,037			10	0,3
Example 76	0,0063	0,01	0,0005		10	0,0672
Example 77		0,057				
Example 78	0,0013	0,01	0,0145	0,0293	10	0,0721
Example 79	0,0021	0,008	0,008		10	0,105
Example 80	0,0059	0,004	0,0106		10	0,0156
Example 81	0,0085	0,014	0,0141		10	0,1659
Example 82	0,001	0,045	0,0199		10	
Example 83	0,0006	0,081	0,0404		10	
Example 84		0,006				0,0097
Example 86		0,121				
Example 87		1,939				
Example 88		2,091				
Example 89	0,0492	0,077			30	
Example 90		10				

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 91		0,038				
Example 92		0,087				
Example 93		0,176				
Example 94	0,0077	0,019	0,0112	0,0378	3	0,1549
Example 95	0,0979	0,066			30	0,5344
Example 96	0,0023	0,009	0,0315	0,0151	3	0,0119
Example 97		0,063				
Example 98		0,022		0,0241		0,1923
Example 99	0,0086	0,029	0,0293	0,0549	3	0,1921
Example 100		0,161				
Example 101		0,034				0,3
Example 102		0,293				
Example 103		0,694				
Example 104	0,0081	0,015	0,0167	0,0225	3	0,1055
Example 105		0,121				
Example 106		0,018		0,0171		0,1769
Example 107		0,666				
Example 108	0,0027	0,009	0,0092	0,0283	3	0,0491
Example 109		0,524				
Example 110		0,048				
Example 111		0,013				
Example 112		0,234				
Example 113		0,114				
Example 114		0,009		0,0162		0,006
Example 115	0,0031	0,005	0,0094	0,0172	3	0,0185
Example 116		0,005		0,0136		0,0009
Example 117	0,0059	0,01	0,0093	0,0195		0,0377
Example 118		0,011				
Example 119	0,0066	0,02	0,0192	0,0828	3	0,2317
Example 120		0,115				
Example 121		0,066				

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 122		0,05				
Example 123		0,071		0,0615		0,3
Example 124		0,296				
Example 125	0,053	0,073			3,72	
Example 126		0,418				
Example 127		0,011				0,0169
Example 128		0,009				0,0093
Example 129		0,072				
Example 130		0,26				
Example 131		0,6				
Example 132	0,0338	0,122			30	
Example 133		0,269				
Example 134		0,848				
Example 135		0,091				
Example 136		0,169				
Example 137		0,336				
Example 138		0,407				
Example 139		0,883				
Example 140		1,223				
Example 141		0,417				
Example 142		0,512				
Example 143		1,057				
Example 144		0,545				
Example 145		0,042				0,4706
Example 146		0,172				
Example 147		0,17				
Example 148	0,0042	0,007	0,0144	0,0303	10	0,0335
Example 149		0,734				
Example 150	0,0034	0,74			1,1651	
Example 151		0,028				
Example 152		0,012				0,0101

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 153		0,011				0,0146
Example 154		0,013				0,053
Example 155		0,024				0,3
Example 156		0,029				
Example 157		0,26				
Example 158	0,0655	0,15			30	
Example 159		0,012				0,0187
Example 160		0,184				
Example 161	0,0091	0,028	0,0252	0,1222	3	0,1501
Example 162		0,014				
Example 163		0,026		0,1041		0,1974
Example 164		0,015				0,0883
Example 165		0,301				
Example 166		0,025		0,2476		0,1179
Example 167		0,015		0,042		0,0444
Example 168		0,01				
Example 169		0,216				
Example 170		1,824				0,3
Example 171		0,033				
Example 172		0,037				
Example 173	0,0045	0,013	0,0051	0,0334	3	0,0497
Example 174		0,07				
Example 175		0,146				
Example 176		0,196				
Example 177		0,532				
Example 178	0,0052	0,013	0,0141	0,1795	3	0,0782
Example 179	0,0031	0,014	0,0115	0,0425	10	0,0365
Example 180		0,079				
Example 181		0,019				0,15
Example 182		0,013				0,0142
Example 183		0,006				0,029

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 184		0,012				0,0319
Example 185	0,0048	0,011	0,0158	0,0631	10	0,012
Example 186	0,0053	0,017	0,0211	0,0927	10	0,0855
Example 187	0,003	0,013	0,0081	0,0649	11,639	0,0342
Example 188		0,07				
Example 189		0,062				0,3
Example 190		0,419				
Example 191		0,006				0,0443
Example 192		0,008				0,048
Example 193		0,116				
Example 194		0,007				0,017
Example 195		0,008				0,0071
Example 196		0,023				0,1715
Example 197		0,009				
Example 198		0,017				0,1193
Example 199		0,148				
Example 200		0,027				
Example 201		0,012				
Example 202		0,144				
Example 203		0,155				
Example 204		0,089				
Example 205		0,055				
Example 206	0,0071	0,008	0,0133	0,0238	10	0,0015
Example 207	0,0049	0,01	0,0181	0,0545	7,8293	0,0694
Example 208		0,01				0,0041
Example 209		0,032				0,1571
Example 210		0,05				0,3
Example 211		0,027				
Example 212		0,009				
Example 213	0,0026	0,008	0,0092	0,0172	3	0,057
Example 214		0,242				

	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1A ADP assays	IC ₅₀ (μM) Dyrk1B TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) Clk1 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) CDK9 TR-FRET assays	IC ₅₀ (μM) P-Ser520- Dyrk1A -Cell assay
Example 215		0,019				0,1032
Example 216	0,0145	0,021	0,0219	0,1212	10	0,0807
Example 217	0,0027	0,01	0,0077	0,0261	10	0,0385
Example 218		0,015				0,0289
Example 219		0,019				0,0325
Example 220		0,034				0,1933
Example 221		0,016				0,1323
Example 222		0,008				0,0442
Example 223		0,043				0,3
Example 224		0,03				0,2249
Example 225		0,037				

EXAMPLE F: Pharmaceutical composition: Tablets

1000 tablets containing a dose of 5 mg of a compound selected from Examples 1 to 225 5 g

Wheat starch 20 g

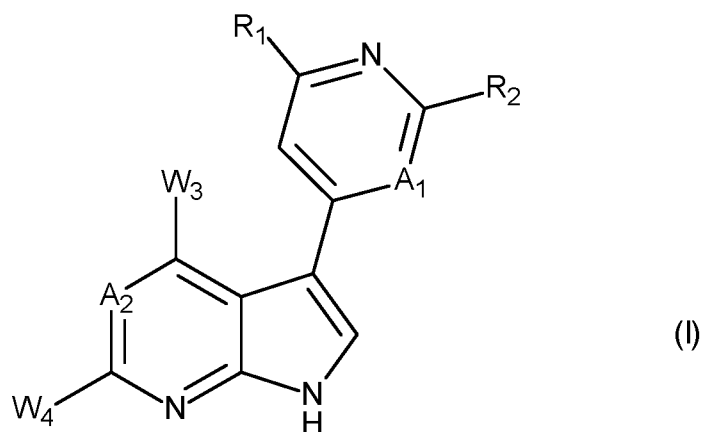
Maize starch..... 20 g

5 Lactose 30 g

Magnesium stearate 2 g

Silica..... 1 g

Hydroxypropylcellulose 2 g

CLAIMS**1.** Compound of formula (I):

wherein:

- ◆ R₁ and R₂, each independently of the other, represent a hydrogen atom, a halogen atom, -NR₅R₅' or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- ◆ W₃ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_aR_b, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₂, -Cy₁, -Cy₁-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂, -Cy₁-O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂, -(C₁-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkenylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkynylene-Cy₁, -(C₁-C₆)alkylene-O-Cy₁, it being understood that the alkylene moieties defined hereinbefore may be linear or branched,
- ◆ W₄ represents a cyano group, a cycloalkyl group, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkenyl group, a linear or branched (C₂-C₆)alkynyl group optionally substituted by a cycloalkyl group,
- ◆ R₅ and R₅', each independently of the others, represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- ◆ R_a and R_b, each independently of the other, represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- ◆ A₁ and A₂, each independently of the other, represent CH or a nitrogen atom,
- ◆ Cy₁, Cy₂ and Cy₃, independently of one another, represent a cycloalkyl group, a heterocycloalkyl group, an aryl or a heteroaryl group,

wherein:

- "aryl" means a phenyl, naphthyl, biphenyl or indenyl group,
- "heteroaryl" means any mono- or bi-cyclic group composed of from 5 to 10 ring members, having at least one aromatic moiety and containing from 1 to 4 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,
- "cycloalkyl" means any mono- or bi-cyclic, non-aromatic, carbocyclic group containing from 3 to 11 ring members, which may include fused, bridged or spiro ring systems,
- "heterocycloalkyl" means any mono- or bi-cyclic, non-aromatic, condensed or spiro group composed of from 3 to 10 ring members and containing from 1 to 3 hetero atoms or groups selected from oxygen, sulphur, SO, SO₂ and nitrogen, which may include fused, bridged or spiro ring systems,
- “-(C₀-C₆)alkylene-“ refers either to a covalent bond (-C₀alkylene-) or to an alkylene group containing 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

it being possible for the aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl groups so defined and the alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene, alkynylene to be substituted by from 1 to 4 groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, linear or branched (C₂-C₆)alkenyl group, linear or branched (C₂-C₆)alkynyl group, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by -NR_cR_d or by from 1 to 3 halogen atoms, linear or branched (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (or *N*-oxide where appropriate), nitro, cyano, -C(O)-OR_c, -C(O)-R_c, -O-C(O)-R_d, -C(O)-NR_cR_d, -NR_c-C(O)-R_d, -NR_cR_d, linear or branched (C₁-C₆)polyhaloalkyl, or halogen, it being understood that R_c and R_d independently of one another represent a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

to their enantiomers and diastereoisomers, and to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

2. Compound of formula (I) according to claim 1, wherein R₁ represents a hydrogen and R₂ a -NH₂ group.

3. Compound of formula (I) according to claim 1 or 2, wherein A₁ represents a CH group.

4. Compound of formula (I) according to claim 1 or 2, wherein A₁ represents a nitrogen atom.

5. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 3, wherein A₂ represents a nitrogen atom.

6. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 3, wherein A₂ represents a CH group.

7. Compound of formula (I) according to claim 6, wherein A₂ represents a CH group and A₁ represents a CH group.

8. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 7, wherein W₃ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁, -O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_a-(C₁-C₆)alkylene-Cy₁-Cy₂, -NR_a-(C₀-C₆)alkylene-Cy₁-O-(C₁-C₆)alkylene-Cy₂, -Cy₁-O-(C₀-C₆)alkylene-Cy₂, -(C₁-C₆)alkylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkenylene-Cy₁, -(C₂-C₆)alkynylene-Cy₁, -(C₁-C₆)alkylene-O-Cy₁, it being understood that the alkylene moieties defined hereinbefore may be linear or branched.

9. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 7, wherein W₃ represents a Cy₁ group selected from: 1,3-benzodioxolyl, 1*H*-indolyl, phenyl, pyridinyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1-benzothiophenyl, 1-benzofuranyl, 3,4-dihydronaphthalenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazinyl, wherein the preceding groups are optionally substituted according to the definition of claim 1.

10. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 7, wherein W₃ represents:
(i) a -NR_a-Cy₁ group, wherein Cy₁ represents a group selected from: phenyl, 2,3-dihydro-1*H*-indene and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, wherein the preceding groups are optionally

substituted according to the definition of claim 1; or (ii) a $-NR_a-(C_1-C_6)alkylene-Cy_1$ group, wherein Cy_1 represents a group selected from: phenyl, pyridinyl, furanyl, thiophenyl, 1*H*-pyrazolyl, 1,3-thiazolyl, 1,2-oxazolyl, cyclohexyl, cyclopropyl and 1*H*-indolyl, wherein the preceding groups are optionally substituted according to the definition of claim 1.

11. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 7, wherein W_3 represents a $-phenylene-(C_0-C_6)alkylene-Cy_2$.

12. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 7, wherein W_3 represents $-O-(C_1-C_6)alkylene-Cy_1$ or $-NR_a-(C_1-C_6)alkylene-Cy_1$, wherein Cy_1 is a phenyl or a pyridinyl group, these latter group being optionally substituted by one or two groups selected from methoxy, methyl or halogen.

13. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 12, wherein W_4 groups are as follows: methyl ; propan-2-yl ; prop-1-en-2-yl ; ethenyl ; cyano ; ethynyl ; cyclopropyl ; cyclopropylethynyl.

14. Compound of formula (I) according to claim 13, wherein W_4 is a methyl group.

15. Compound of formula (I) according to claim 1, selected from the following group:

- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 4-[2-methyl-4-(thiophen-3-ylmethoxy)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl]pyridin-2-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-*N*-(2-methylbenzyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,

- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-*N*-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5 - 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,
- 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine,

its enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

16. Compound of formula (I) according to claim 1 which is 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-dichlorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine.

17. Compound of formula (I) according to claim 1 which is 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine.

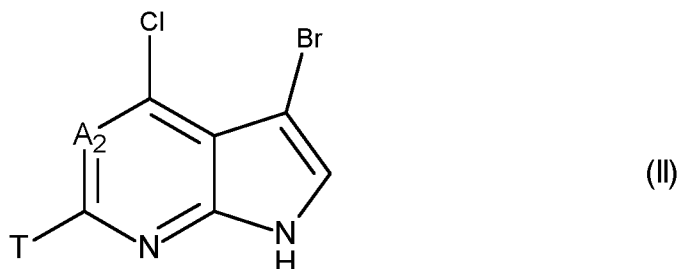
15 **18.** Compound of formula (I) according to claim 1 which is 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine.

19. Compound of formula (I) according to claim 1 which is 5-(2-aminopyridin-4-yl)-2-methyl-*N*-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine.

20 **20.** Compound of formula (I) according to claim 1 which is 5-(2-aminopyridin-4-yl)-*N*-[(3-fluoropyridin-2-yl)methyl]-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine.

21. Compound of formula (I) according to claim 1 which is 5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-*N*-(2,6-difluorobenzyl)-2-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine.

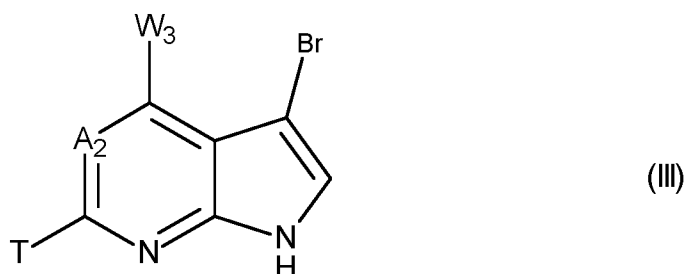
22. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, which process is characterised in that there is used as starting material the compound of formula (II):



wherein T represents a halogen atom, a methane-sulfanyl group, a cycloalkyl group or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and A₂ is as defined in formula (I),

which compound is subjected to a nucleophilic substitution in the presence of an appropriate alcohol or amine derivative, or subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,

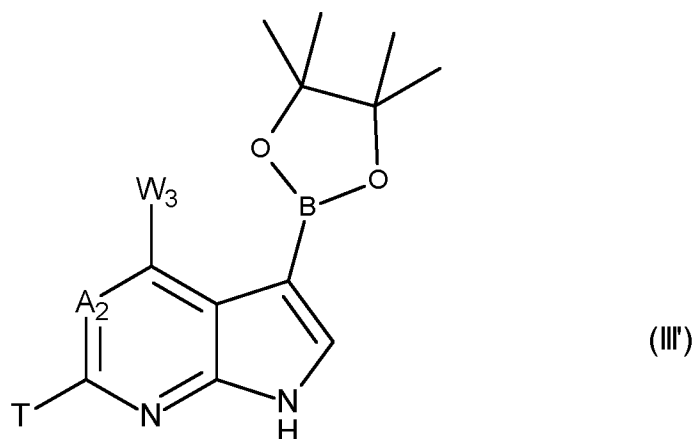
to yield the compound of formula (III) :



wherein T is as defined previously, A₂ and W₃ are as defined in formula (I),

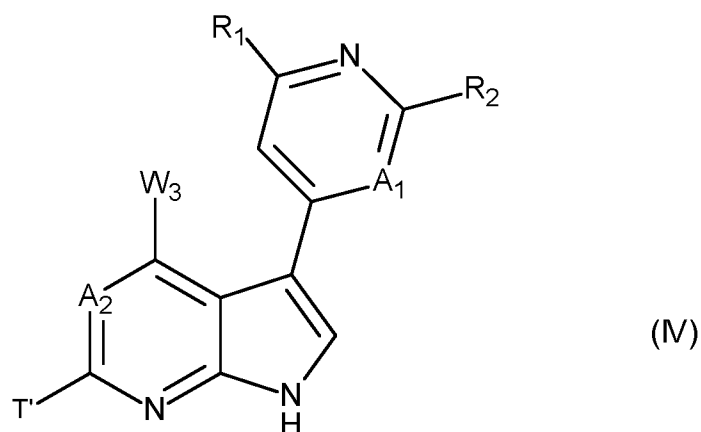
which compound of formula (III) is either :

- (ii) converted into its methanesulfonyl derivative when T represents a methane-sulfanyl group, then reacted with NaCN and further subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,
- (iv) or directly subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,
- (v) or subjected to coupling with 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane to yield :



which compound of formula (III') is further reacted with the appropriate halide,

to yield compound of formula (IV) :



5 wherein T' represents a halogen atom, a cyano group, a cycloalkyl group or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, and A₁, A₂, R₁, R₂ and W₃ are as defined in formula (I),

which compound of formula (IV):

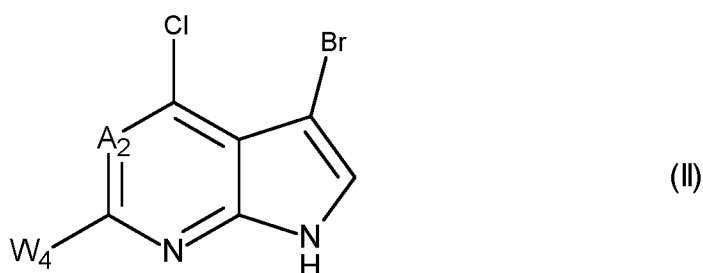
10 - may be subjected to coupling with an appropriate alkynyl (or alkenyl) boronic acid derivative or alkynyl (or alkenyl) (trifluoro)borate derivative salt, when T' represents a halogen atom,

to yield the compounds of formula (I),

which compound of formula (I) may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a conventional separation technique,

it being understood that, at any time considered appropriate in the course of the above-described process, certain groups (hydroxy, amino...) of the reagents or intermediates of synthesis may be protected and then deprotected according to the requirements of synthesis.

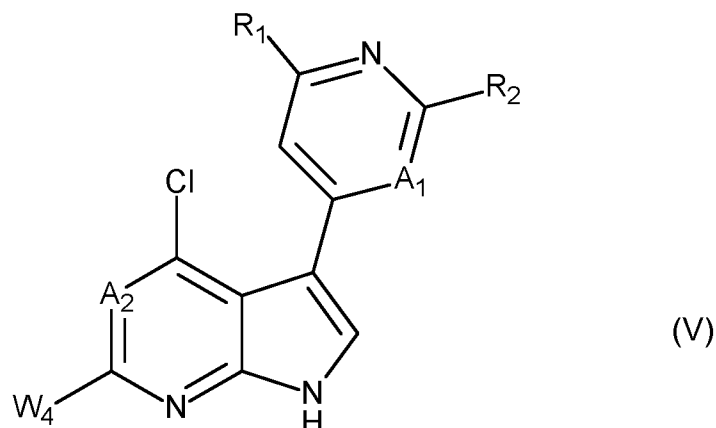
23. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, which process is characterised in that there is used as starting material the compound of formula (II):



wherein W_4 and A_2 are as defined in formula (I),

which compound of formula (II) is subjected to coupling with an appropriate boronic acid derivative,

to yield compound of formula (V):



wherein A₁, A₂, R₁, R₂, and W₄ are as defined in formula (I),

which compound of formula (V) is either subjected to a nucleophilic substitution, or subjected to a coupling reaction with an appropriate boronic acid derivative, or subjected to a coupling with a compound of formula ---R_3 , wherein R₃ represents a hydrogen or Cy₁,
 5 to yield the compounds of formula (I),

which compound of formula (I) may be purified according to a conventional separation technique, which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base and which is optionally separated into its isomers according to a
 10 conventional separation technique,

it being understood that, at any time considered appropriate in the course of the above-described process, certain groups (hydroxy, amino...) of the reagents or intermediates of synthesis may be protected and then deprotected according to the requirements of synthesis.

24. Pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) according to
 15 any one of claims 1 to 21, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

25. Pharmaceutical composition according to claim 24 for use in the treatment of cancer, neurodegenerative disorders or metabolic disorders.

26. Pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the cancer is selected from acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL), acute lymphoblastic leukaemia (ALL), ovarian cancer, pancreatic cancer, gastrointestinal stromal tumours (GIST), osteosarcoma (OS), colorectal carcinoma (CRC), neuroblastoma and glioblastoma.

27. Pharmaceutical composition according to claim 25, wherein the neurodegenerative disorders are selected from Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, Down's syndrome, mental retardation and motor defects.

28. Use of a pharmaceutical composition according to claim 24 in the manufacture of a medicament intended for the treatment of cancer, neurodegenerative disorders or metabolic disorders.

29. Use according to claim 28, wherein the cancer is selected from acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL), acute lymphoblastic leukaemia (ALL), ovarian cancer, pancreatic cancer, gastrointestinal stromal tumours (GIST), osteosarcoma (OS), colorectal carcinoma (CRC), neuroblastoma and glioblastoma.

30. Use according to claim 28, wherein the neurodegenerative disorders are selected from Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, Down's syndrome, mental retardation and motor defects.

31. Compound of formula (I) according to one of claims 1 to 21, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, for use in the treatment of cancer, neurodegenerative disorders or metabolic disorders.

32. Use of a compound of formula (I) according to one of claims 1 to 21, or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, in the manufacture of a

medicament intended for the treatment of cancer, neurodegenerative disorders or metabolic disorders.

33. Combination of a compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 21 with an anticancer agent selected from genotoxic agents, mitotic poisons, anti-metabolites, proteasome inhibitors, kinase inhibitors, signaling pathway inhibitors, phosphatase inhibitors, apoptosis inducers and antibodies.

34. Pharmaceutical composition comprising a combination according to claim 33 in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

35. Combination according to claim 33 for use in the treatment of cancer.

36. Use of a combination according to claim 33 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.

37. Compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 21 for use in the treatment of cancer necessitating radiotherapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/073403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D487/04 A61P35/00 A61P25/16 A61P25/28
A61K31/437 A61K31/519

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/001973 A1 (PFIZER [US]) 3 January 2014 (2014-01-03) page 18, line 19 - page 20, line 15; claim 1 -----	1-37
X	WO 2015/092592 A1 (PFIZER [US]) 25 June 2015 (2015-06-25) page 13, line 13 - page 15, line 9; claim 1 -----	1-37
X	EP 2 125 803 A1 (CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; UNIV PARIS CURIE [FR]; UNIV CLAUDE BERNAR) 2 December 2009 (2009-12-02) paragraph [0190]; claims 1, 11, 12 -----	1-37



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

20 October 2016

Date of mailing of the international search report

31/10/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Miniejew, Catherine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/073403

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014001973 A1	03-01-2014	AR 091628 A1	18-02-2015
		AU 2013282869 A1	15-01-2015
		CA 2878054 A1	03-01-2014
		CL 2014003566 A1	10-04-2015
		CN 104395315 A	04-03-2015
		CN 105732639 A	06-07-2016
		CO 7160063 A2	15-01-2015
		CR 20140566 A	09-01-2015
		DO P2014000303 A	15-03-2015
		EA 201492125 A1	30-06-2015
		EP 2867236 A1	06-05-2015
		GT 201400301 A	02-06-2015
		HK 1204619 A1	27-11-2015
		JP 2015522002 A	03-08-2015
		KR 20150027267 A	11-03-2015
		MD 20140130 A2	30-04-2015
		PE 01532015 A1	05-02-2015
		PH 12014502886 A1	23-02-2015
		SG 11201408044Q A	29-01-2015
		TN 2014000537 A1	30-03-2016
		TW 201414736 A	16-04-2014
		US 2014005183 A1	02-01-2014
		US 2015366874 A1	24-12-2015
		UY 34883 A	31-01-2014
		WO 2014001973 A1	03-01-2014
-----	-----	-----	-----
WO 2015092592 A1	25-06-2015	CA 2933767 A1	25-06-2015
		EP 3083618 A1	26-10-2016
		WO 2015092592 A1	25-06-2015
-----	-----	-----	-----
EP 2125803 A1	02-12-2009	CA 2678007 A1	30-10-2008
		EP 2125803 A1	02-12-2009
		FR 2912744 A1	22-08-2008
		JP 2010518153 A	27-05-2010
		US 2010184790 A1	22-07-2010
		WO 2008129152 A1	30-10-2008
-----	-----	-----	-----