

PIRROLOPIRIMIDINAS COMO POTENCIADORES DE CFTR

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a potenciadores de molécula pequeña del regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR). Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los potenciadores, opcionalmente en combinación con agentes terapéuticos adicionales, y métodos de potenciación, en mamíferos incluyendo humanos, de

10 CFTR por la administración de los potenciadores de CFTR de molécula pequeña. La presente invención también se refiere al tratamiento de la fibrosis quística y otros trastornos en mamíferos, incluyendo humanos, con los potenciadores de CFTR. Con mayor particularidad, esta invención se refiere a derivados 2,5,6,7-tetrasustituidos de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, útiles para el tratamiento de fibrosis quística

15 (CF), asma, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), constipación, diabetes mellitus, xeroftalmia, pancreatitis, rinosinusitis, síndrome de Sjögren y otros trastornos asociados con CFTR.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La fibrosis quística (CF) es la enfermedad genética letal más común que

20 afecta a los caucásicos. La CF es una enfermedad recesiva autosómica con una incidencia de entre 1 en 2000 y 1 en 3000 nacimientos (Cutting, G.R., Accurso, F., Ramsey, B. W., and Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). Hay más de 70,000 personas afectadas en el mundo, de las cuales aproximadamente 33,000 se encuentran en los Estados Unidos

25 (www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/). Las marcas distintivas de la CF son la secreción mucosa excesiva y depuración mucosa defectuosa resultante en obstrucción, infección e inflamación en las vías respiratorias, la insuficiencia pancreática y la concentración elevada de cloruros en el sudor. La CF es una enfermedad multisistémica que afecta a los pulmones, al páncreas y a los tractos

30 gastrointestinal, hepatobiliar y reproductivo (R. D. Coakley *et al.*, in Cystic Fibrosis, Eds. Hodson, M., Geddes, D., and Bush, A., Edward Arnold, Third Ed., 2007, pp. 59-68).

5 Para la mayor parte de los pacientes, existe una gran carga de atención para
las terapias de soporte que no abordan el origen de la enfermedad. Las terapias de
soporte incluyen técnicas físicas de depuración de vías respiratorias, medicamentos
inhalados (mucolíticos, antibióticos y solución salina hipertónica), fármacos
antiinflamatorios orales, reemplazos de enzimas pancreáticas y complementos
10 nutricionales (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report
to the Center Directors, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland, 2012). La
edad media de supervivencia para los pacientes con fibrosis quística se encuentra
en la cuarta década de vida.

 La fibrosis quística se ocasiona por mutaciones en el gen para CFTR
15 (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística), un canal iónico
encontrado en los epitelios, así como en otros tejidos. El CFTR se encuentra en la
membrana apical de las células epiteliales en las vías respiratorias, intestino,
páncreas y glándulas sudoríparas (G. R. Cutting, Accurso, F., Ramsey, B. W., and
Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill,
20 2013). Las mutaciones en el CFTR se han clasificado en seis tipos (Welsh, M. J.,
and Smith, A. E., Cell, 1993, 73, 1251-1254 y Sloane, P. A., and Rowe, S. M., Curr.
Opin. Pulm. Med., 2010, 16, 591-597): 1) terminación prematura debido a
mutaciones de eliminación, sin sentido o de cambio de marco de lectura, 2) tráfico
defectuoso fuera del retículo endoplásmico debido a plegamiento inapropiado, 3)
25 activación por apertura inapropiada, 4) conductancia reducida debido a cambios en
el poro de canal, 5) producción reducida de canales debido a edición alternativa por
empalme alterada, y 6) endocitosis incrementada desde la membrana plasmática.

 Se conocen casi 2,000 mutaciones diferentes en el CFTR que dan lugar a
CF. La eliminación de Phe508 del CFTR (F508del) ocurre en aproximadamente 70%
30 de los alelos de CFTR (Bobadilla, J. L. *et al.*, Human Mutation, 2002, 19, 575-606).
Aproximadamente 50% de los pacientes son homocigóticos en F508del y cerca de
40% son heterocigóticos, de modo tal que por lo menos una copia de F508del se
presenta en aproximadamente 90% de los pacientes. G551D es la tercera mutación
más común y se presenta en aproximadamente 4% de los pacientes (Cystic Fibrosis
35 Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report to the Center Directors, Cystic
Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland, 2012).

5 La mutación F508del da lugar a la pérdida de la función de CFTR debido a una densidad de canales reducida y una apertura por activación de canales deteriorada. La densidad de canales en la membrana apical se reduce debido al plegamiento erróneo de proteínas. El CFTR mal plegado se reconoce por los mecanismos de control de calidad celulares y se degradan (Ward, C. L. and Kopito, R. R., J. Biol. Chem., 1994, 269, 25710-25718). La función de F508del además se reduce dado que tiene una probabilidad de apertura de canales significativamente reducida (defecto de activación por apertura) (Dalemans, W. *et al.*, Nature, 1991, 354, 526-528). La mutación G551D resulta en una proteína con plegamiento normal pero activación por apertura deteriorada (Illek, B. *et al.*, Am. J. Physiol., 1999, 277, C833–C839).

Se ha mostrado que las moléculas pequeñas denominadas ‘correctores’ revierten el defecto de plegamiento/tráfico de CFTR F508del, e incrementan la densidad de los canales CFTR en la membrana plasmática (Pedemonte, N. *et al.*, J. Clin. Invest., 2005, 115, 2564-2571, Van Goor, F. *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2006, 290, L1117-1130, Van Goor, F. *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 18843-18848). Los ‘potenciadores’ son moléculas pequeñas que incrementan la probabilidad de apertura de canales de CFTR mutante, lo que revierte el defecto de activación por apertura. Se considera que la reparación farmacológica de F508del requiere por lo menos un corrector y un potenciador para abordar los defectos de plegamiento y activación por apertura, mientras G551D puede beneficiarse de un potenciador solamente.

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

Aunque la monoterapia con Kalydeco® no condujo a ninguna mejora apreciable en pacientes homocigóticos F508del (Flume, P. A. *et al.*, Chest, 2012,

5 142, 718-724), una combinación de un corrector (VX-809, lumacaftor o VX-661, tezacaftor) con Kalydeco® resultó en una modesta mejora en la función pulmonar (el porcentaje previsto de FEV₁ se incrementó 3 a 4%) (Wainwright, C. E. *et al.*, N. Engl. J. Med., 2015, 373, 220-231, Pilewski, J. M. *et al.*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1). La combinación VX-809 más Kalydeco® (denominada Orkambi®) es
10 una terapia en el mercado para pacientes homocigóticos F508del.

Para las poblaciones de pacientes G551D y F508del, se espera que las terapias mejoradas proporcionen un beneficio adicional a los pacientes. La mayor parte de los pacientes G551D son heterocigóticos compuestos G551D/F508del, y el tratamiento con la combinación del corrector VX-661 más Kalydeco® resultó en un
15 incremento adicional en la función pulmonar sobre Kalydeco® solo (Pilewski, J. M. *et al.*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1).

Las mutaciones en CFTR, que se asocian con disfunción de CFTR moderada, también son evidentes en pacientes con padecimientos que comparten ciertas manifestaciones patológicas con fibrosis quística, pero no cumplen con los
20 criterios de diagnóstico para la fibrosis quística. En estos pacientes, la disfunción de CFTR en las capas de células epiteliales puede ocurrir y dar origen a secreciones mucosas y endócrinas anormales, que son similares a las que caracterizan a la fibrosis quística. La disfunción de CFTR también puede adquirirse. La inhalación crónica de irritantes en partículas, incluyendo humo de cigarro, contaminación y
25 polvo, puede resultar en una actividad reducida de canales iónicos CFTR.

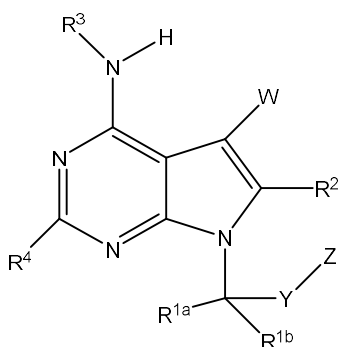
La modulación de la actividad de CFTR también puede ser favorable para otras enfermedades no ocasionadas directamente por mutaciones en CFTR, tales como enfermedades secretorias y otras enfermedades de plegamiento de proteínas mediadas por CFTR. El CFTR regula el flujo de cloruros y bicarbonatos de un lado
30 a otro de los epitelios de muchas células, para controlar el movimiento de fluidos, la solubilización de proteínas, viscosidad mucosa y actividad enzimática. Los defectos en el CFTR pueden dar lugar a bloqueo de las vías respiratorias o conductos en muchos órganos, incluyendo el hígado y páncreas. Los potenciadores son compuestos que potencian la actividad de activación por apertura del CFTR
35 presente en la membrana celular. Cualquier enfermedad que involucre el engrosamiento de la mucosa, regulación de fluidos deteriorada, depuración mucosa deteriorada o conductos bloqueados que conducen a inflamación y destrucción de

5 tejidos, podría ser un candidato para los potenciadores. Por lo tanto, existe una necesidad terapéutica significativa de moléculas pequeñas novedosas que actúen como potenciadores de CFTR.

Además de la fibrosis quística, las enfermedades relacionadas con CFTR u otras enfermedades en que puede aprovecharse la modulación de la actividad de CFTR incluyen, pero no se limitan a, asma, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstruictiva crónica (COPD), constipación, diabetes mellitus, xeroftalmia, pancreatitis, rinosinusitis y síndrome de Sjögren.

SUMARIO DE LA INVENCION

Una primera modalidad de un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de la Fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, el cual se fusiona opcionalmente con un cicloalquilo de cinco a seis miembros o un heterocicloalquilo de cinco a seis miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada presentación de entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_n;

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

un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada presentación de entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_n; y
cicloalquilo C₃-C₇;

5 en donde el fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo se sustituyen
opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco R^5 ;

Y es un heteroarilo de cinco miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro
heteroátomos seleccionados independientemente para cada presentación de entre
el grupo que consiste en N, O y $S(O)_n$; en donde el heteroarilo se sustituye
10 opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados
de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

Z se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, alquilo C_1-C_6 ,
cicloalquilo C_3-C_7 , un heteroarilo de cinco o seis miembros que comprende uno, dos
o tres heteroátomos seleccionados independientemente para cada presentación de
15 entre el grupo que consiste en N, O y $S(O)_n$, y un heterocicloalquilo de cuatro a siete
miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados
independientemente para cada presentación de entre el grupo que consiste en N, O
y $S(O)_n$; en donde el fenilo, alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se
sustituyen cada uno independientemente en forma opcional con uno, dos, tres,
20 cuatro o cinco R^6 ;

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que
consiste en -H, -OH, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y un heterocicloalquilo de
cuatro a siete miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos
seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en N, O
25 y $S(O)_n$; en donde el grupo alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno, dos o
tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo
que consiste en halo, -OH, alquioxo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , y un heterocicloalquilo
de cuatro a siete miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos
seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en N, O
30 y $S(O)_n$; y en donde cada cicloalquilo C_3-C_7 y cada heterocicloalquilo de cuatro a
siete miembros se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes
independientemente seleccionados para cada presentación de entre el grupo que
consiste en -OH, halo y alquilo C_1-C_6 ;

o R^{1a} y R^{1b} , tomados en conjunto con el carbono al cual se asocian, forman
35 un cicloalquilo C_3-C_7 o un heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros que
comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados cada uno
independientemente de entre el grupo que consiste en N, O y $S(O)_n$; y en donde

5 cada cicloalquilo C₃-C₇ y cada heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros se sustituyen opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, halo y alquilo C₁-C₆.

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

10 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente para cada presentación de entre el grupo que consiste en -H, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ en cada caso se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -SR⁷, oxo, alcoxialquilo C₂-C₇, -S(=O)₂ alquilo C₁-C₆, -C(=O)R⁷, y un
15 heteroarilo de cinco miembros que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente para cada presentación de entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_n, en donde el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados para cada presentación de entre el grupo que consiste en halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
20 C₁-C₆, -OR⁷, -N(R⁷)₂ y -SR⁷;

R⁶ en cada caso se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆, -OR⁷, -N(R⁷)₂ y -SR⁷;

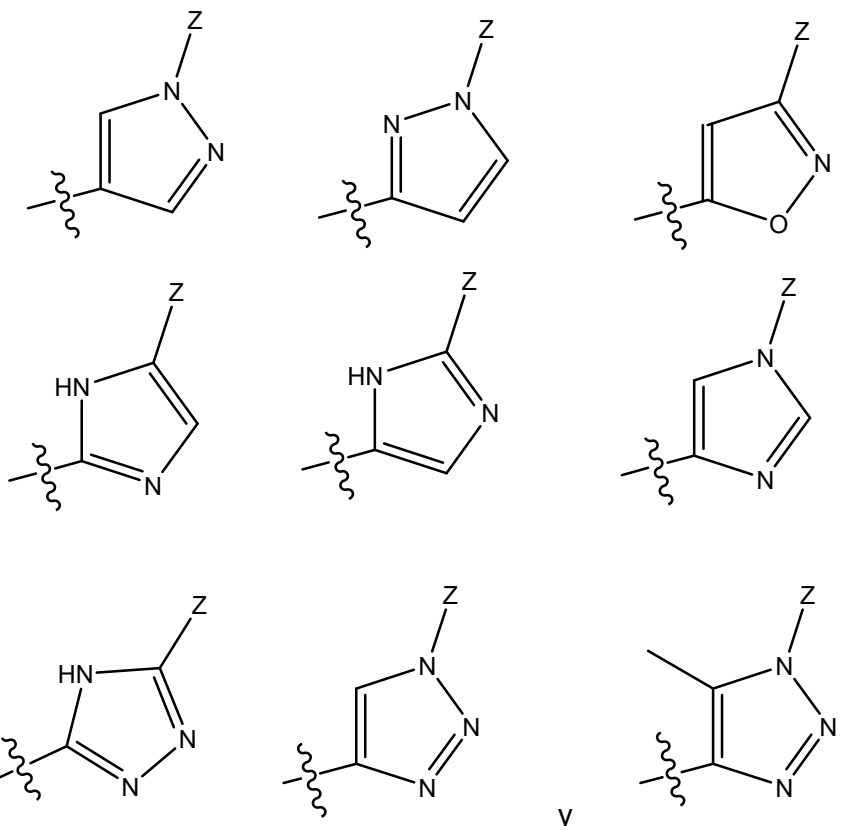
R⁷ se selecciona independientemente para cada presentación de entre el grupo que consiste en -H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y alquil
25 C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₇; y

n en cada caso es independientemente 0, 1 o 2.

Una segunda modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la primera modalidad, en donde R³ y R⁴ son -H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Una tercera modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la segunda modalidad, en donde Y es pirazol, triazol, imidazol o isoxazol, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una cuarta modalidad del primer aspecto de la presente invención es el
35 compuesto de la segunda modalidad o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción Y-Z se selecciona de entre el grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una quinta modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la tercera modalidad, en donde W es fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^5 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una sexta modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la tercera modalidad, en donde W se selecciona de entre el grupo que consiste en pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo y pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^5 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Una séptima modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la tercera modalidad, en donde W es cicloalquilo C_3-C_7 , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^5 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una octava modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto de la modalidad seis, en donde W es

5 4-amino-7-((1R)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-[2-
10 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1R)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1R)-1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil)-5-(2-metoxipirimidin-5-
il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
15 4-amino-7-((1S)-1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil)-5-(2-metoxipirimidin-5-
il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-[2-
20 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1R)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
25 4-amino-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-
5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-([1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)-5-[2-
30 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-
il]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
35 6-bromo-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-
5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5 5-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-ciclobutil-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-clorofenil)-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

10 5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[(1S)-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

15 7-[(1S)-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(4-clorofenil)-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

20 7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

25 5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-[(1S)-1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-[(1S)-1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

30 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

35 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5 7-((1S)-1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-((1S)-1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
10 7-((1S)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-((1S)-1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
15 7-((1S)-1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
20 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
25 4-amino-7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1R)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
30 4-amino-7-((1R)-1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-((1R)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
35 4-amino-5-[2-(difluorometoxi)pirimidin-5-il]-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

5 4-amino-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
10 5-(3-fluoro-4-metilfenil)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
15 5-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-(4-cloro-2-metoxifenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
20 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-[4-(difluorometoxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
25 5-[2-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-(4-cloro-3-fluorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
30 5-ciclopropil-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
4-(4-amino-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo;
35 5-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-7-((1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5 5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7-[(1S)-1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
10 5-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1R)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
15 7-[(1S)-1-[1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1S)-1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1R)-1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
20 7-[(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1R)-1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
25 5-ciclopropil-7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(S)-ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
30 5-(4-clorofenil)-7-[(1S)-1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-[(1S)-1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil]-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
35 5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

5 5-[2-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-
10 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[4-metoxi-2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-(4-clorofenil)-7-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il}-7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
15 5-(4-clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-6-metil-7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
5-(4-clorofenil)-7-{[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-amina;
5-(4-clorofenil)-7-[(2-fenil-1H-imidazol-5-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
20 amina;
5-(4-clorofenil)-7-[(3-ciclohexil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
4-amina;
7-({1-[4-(difluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-
pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
25 7-((1S)-1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-(4-metoxipirimidin-
5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
4-amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-
1,2,3-triazol-4-il]etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; y
4-amino-7-((1S)-1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-[2-
30 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimocuarta modalidad del primer aspecto de la presente invención es un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en

7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-[2-
35 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
4-amino-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-
5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;

5 4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-{{(1R)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-
10 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
15 4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
4-amino-7-{{(1R)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo; y
4-amino-7-{{1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-
20 (trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimoquinta modalidad del primer aspecto de la presente invención es
el compuesto 7-{{(1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimosexta modalidad del primer aspecto de la presente invención es
el compuesto 4-amino-7-{{1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Una decimoséptima modalidad del primer aspecto de la presente invención
es el compuesto 4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimooctava modalidad del primer aspecto de la presente invención es
35 el compuesto 4-amino-7-{{(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-
(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Una decimonovena modalidad del primer aspecto de la presente invención es el compuesto 4-amino-7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Una primera modalidad de un segundo aspecto de la presente invención es un método de tratamiento de fibrosis quística, asma, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), constipación, diabetes mellitus, xeroftalmia, pancreatitis, rinosinusitis o síndrome de Sjögren en un paciente en necesidad del tratamiento de los mismos, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, de acuerdo con cualquiera de la primera a la decimonovena modalidades del primer aspecto, a un paciente en necesidad del tratamiento de los mismos.

20 Una segunda modalidad del segundo aspecto de la presente invención es un método para tratar la fibrosis quística en un paciente en necesidad del tratamiento de la misma, y el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, de acuerdo con cualquiera de la primera a la decimonovena modalidades del primer aspecto, a un paciente en necesidad del tratamiento de la misma.

25 Una primera modalidad de un tercer aspecto de la presente invención es el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de la primera a la decimonovena modalidades del primer aspecto, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

30 Una primera modalidad de un cuarto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de la primera a la decimonovena modalidades del primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunto con un portador farmacéuticamente aceptable.

35 Una segunda modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es la composición farmacéutica de la primera modalidad del cuarto aspecto, que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

 Una tercera modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es la composición farmacéutica de la segunda modalidad del cuarto aspecto, en donde el

- 5 o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre el grupo que consiste en un potenciador de CFTR, un corrector de CFTR, un inhibidor de canales epiteliales de sodio (*ENaC*), un amplificador de CFTR, un estabilizante de CFTR, un agente de primera lectura, un parche de oligonucleótidos, un inductor de autofagia y un modulador de proteostasis.
- 10 Una cuarta modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el potenciador de CFTR en cada caso se selecciona de entre el grupo que consiste en VX-770 (Ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656 y PTI-P271.
- 15 Una quinta modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el corrector de CFTR en cada caso se selecciona de entre el grupo que consiste en VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169 y PTI-C1811.
- 20 Una sexta modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el inhibidor de canales epiteliales de sodio (*ENaC*) en cada caso se selecciona de entre el grupo que consiste en SPX-101, QBW-276 y VX-371.
- Una séptima modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una
- 25 composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el amplificador de CFTR en cada caso se selecciona de entre el grupo que consiste en PTI-428 y PTI-130.
- Una octava modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el
- 30 estabilizante de CFTR es N-91115 (Cavosonstat).
- Una novena modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el agente de primera lectura es ataluren (PTC124).
- Una décima modalidad del cuarto aspecto de la presente invención es una
- 35 composición farmacéutica de la tercera modalidad del cuarto aspecto, en donde el inductor de autofagia en cada caso se selecciona de entre el grupo que consiste en CX-4945 y la combinación de cisteamina y galato de epigallocatequina (EGCG).

5 Una primera modalidad de un quinto aspecto de la presente invención es un método para tratar la fibrosis quística en un paciente en necesidad del tratamiento de la misma, y el método comprende administrar la composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de la primera a la décima modalidades del cuarto aspecto, al paciente en necesidad del tratamiento de la misma.

10 Una primera modalidad de un sexto aspecto de la presente invención es la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de la primera a la décima modalidades del cuarto aspecto, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

DEFINICIONES

El término “alquilo” se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de
15 cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por el retiro de un hidrógeno) y, en una modalidad, es de uno a seis átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares.

20 El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo en el cual por lo menos un hidrógeno en el alquilo se reemplaza con un átomo de halógeno. El término “haloalquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en este documento, en el cual uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. En ciertas modalidades en las cuales dos o más
25 átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógenos, los átomos de halógenos son todos iguales entre sí. En otras modalidades en las cuales dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógenos, los átomos de halógenos no son todos iguales entre sí. Los ejemplos de haloaquilos incluyen: clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1, 1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo,
30 2,2-difluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo y similares.

El término “alcoxi” se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por el retiro de un hidrógeno) que a su vez se asocia a un átomo de oxígeno y, en una modalidad, es de uno a seis átomos de carbono (es decir, alcoxi
35 C₁-C₆). Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen metoxi, etoxi, propoxi (incluyendo n-propoxi e isopropoxi), butoxi (incluyendo n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi), pentoxi y similares.

5 El término “cicloalquilo” se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido al retirar un átomo de hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y tener el número especificado de átomos de carbono. En una modalidad, un sustituyente cicloalquilo tiene tres a siete átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃-C₇). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y
10 cicloheptilo. El término “cicloalquilo” incluye carbociclos saturados mono, bi y tricíclicos, así como carbociclos de anillos conectados y fusionados, así como sistemas de anillos espiro-fusionados.

Como se utiliza en este documento, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclicos que contiene los heteroátomos N, O o S(O)_n
15 como se especifica. El término “heterocicloalquilo” se refiere a un sustituyente obtenido al retirar un hidrógeno de una estructura de anillos saturados o parcialmente saturados que contiene el número especificado de átomos de anillo, en donde por lo menos uno de los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos de anillo restantes seleccionados
20 independientemente de entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Si el sustituyente heterocicloalquilo a su vez se sustituye con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede unirse a un heteroátomo de nitrógeno, o puede unirse a un átomo de carbono de anillo, según corresponda. En algunos casos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más
25 heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica por el prefijo “de x a y miembros”, en donde x es el mínimo y y es el máximo número de átomos que forman la fracción cíclica del sustituyente. De este modo, por ejemplo, “heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros” se refiere a un heterocicloalquilo que contiene de cuatro a siete átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en la
30 fracción cíclica del heterocicloalquilo. Los ejemplos de heterocicloalquilos de anillo individual incluyen azetidino, oxetanilo, tietanilo, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, pirrolino, pirrolidinilo, imidazolino, imidazolidinilo, pirazolino, pirazolidinilo, tiazolino, isotiazolino, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dihidropirano, piperidinilo, morfolino, piperazino, azepino,
35 oxepino y diazepino.

El término “heteroarilo” se refiere a una estructura de anillos aromáticos que contiene el número especificado de átomos de anillo, en donde por lo menos uno de

5 los átomos de anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), con los átomos de anillo restantes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Un heteroarilo de cinco a seis miembros es un sistema de anillos aromáticos que tiene cinco o seis átomos de anillo, y por lo menos uno de los átomos de anillo es N, O o S(O)_n. De igual modo, 10 un heteroarilo de cinco a diez miembros es un sistema de anillos aromáticos que tiene cinco a diez átomos de anillo, y por lo menos uno de los átomos de anillo es N, O o S(O)_n. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 anillos fusionados.

Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillos de seis miembros tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo; sustituyentes 15 de anillos de cinco miembros tales como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3, 1,2,4, 1,2,5 o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillos fusionados de 6/5 miembros tales como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos fusionados de 6/6 miembros tales como quinolinilo, 20 isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo de anillo del sustituyente heteroarilo que se une al grupo puede ser el o los heteroátomos, o puede ser un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el o los heteroátomos, o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo 25 diferente al o a los heteroátomos. De igual modo, si el sustituyente heteroarilo a su vez se sustituye con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede unirse al o a los heteroátomos, o puede unirse a un átomo de carbono de anillo, donde el átomo de carbono de anillo puede estar en el mismo anillo que el o los heteroátomos, o donde el átomo de carbono de anillo puede estar en un anillo 30 diferente al o a los heteroátomos. El término “heteroarilo” también incluye N-óxidos de piridinilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina. Los ejemplos de heteroarilos de 2 anillos fusionados incluyen indolizininilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizininilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3, 4-b]-piridinilo, pirido[3, 2-b]-piridinilo o pirido[4, 3-5]-piridinilo), pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo e 35 imidazotiazolilo y pteridinilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos fusionados incluyen heteroarilos benzofusionados tales como indolilo, isoindolilo, indoleninilo, isoindazolilo,

5 benzazinilo (incluyendo quinolinilo o isoquinolinilo), ftalazinilo, quinoxalinilo,
benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo o quinazolinilo), benzopiranilo, benzotipiranilo,
benzoxazolilo, indoxazinilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo,
benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo,
benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo,
10 benzisoxazinilo. Los grupos precedentes, tal como se derivan de los grupos arriba
listados, pueden asociarse a C o asociarse a N, donde esto sea posible. Por
ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (asociado a N) o pirrol-3-
ilo (asociado a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo
(asociado a N) o imidazol-2-ilo (asociado a C).

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

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

20 El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a -OH. Los compuestos que llevan
un carbono al cual se asocia uno o más sustituyentes hidroxilo incluyen, por
ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

 El término “fenilo” se refiere a un anillo aromático que tiene el radical $\text{—C}_6\text{H}_5$,
derivado de benceno por el retiro de un átomo de hidrógeno. El fenilo puede
25 fusionarse opcionalmente con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de cinco o
seis miembros para formar compuestos bicíclicos. Los ejemplos de estos
compuestos bicíclicos incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2,3-
dihidrobenczo[1,4]oxazina, 2,3-dihidro-1H-indeno, isoindolina y 2,3-
dihidrobenczo[1,4]dioxina.

30 Si se describen sustituyentes como “independientemente seleccionados” de
entre un grupo, cada caso de un sustituyente se selecciona independiente del otro.
Cada sustituyente, por lo tanto, puede ser idéntico o diferente al o los otros
sustituyentes.

 Como se utiliza en este documento, el término “fórmula I”, “fórmula (I)”,
35 “Fórmula (I)” o “Fórmula I” puede referirse como “el o los compuestos de la
invención”. Estos términos también se definen para incluir todas las formas del
compuesto de la fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas

5 cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el solvente o agua se une estrechamente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o agua se
10 une débilmente, como en los solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente será dependiente de las condiciones de humedad y sequedad. En estos casos, prevalecerá la falta de estequiometría.

Los compuestos de la invención pueden existir como clatratos u otros complejos. Incluidos dentro del alcance de la invención se encuentran complejos
15 tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en donde el fármaco y hospedador se presentan en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de la invención que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos
20 resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de estos complejos, ver J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Halebian, J.K. (August 1975).

Los compuestos de la invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención
25 pueden representarse en este documento al utilizar una línea continua (——), una cuña continua (——) o una cuña discontinua (·····). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene la intención de indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de
30 carbono. El uso de una cuña continua o discontinua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene la intención de indicar que sólo pretende incluirse el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono
35 asimétricos tiene la intención de indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se indique de otro modo, se tiene la intención de que los compuestos de la Fórmula I puedan existir como

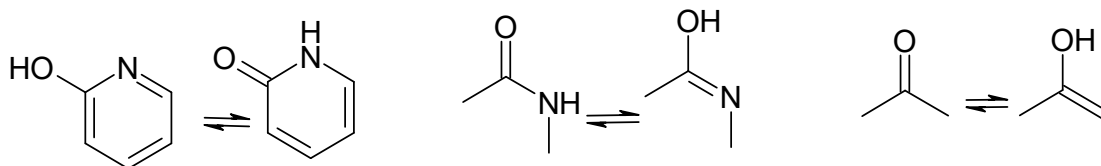
5 enantiómeros y diastereómeros, o como racematos y mezclas de los mismos. El uso
de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono
asimétricos en un compuesto de la Fórmula I, y el uso de una cuña continua o
discontinua para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el
mismo compuesto, tiene la intención de indicar que se presenta una mezcla de
10 diastereómeros.

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

Cuando algún racemato cristaliza, son posibles cristales de dos diferentes
20 tipos. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) arriba referido,
en donde se produce una forma homogénea del cristal que contiene ambos
enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o
conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades
equimolares, cada una con un solo enantiómero.

25 La presente invención comprende las formas tautoméricas de los compuestos
de la invención. En casos donde los isómeros estructurales son interconvertibles
mediante una barrera de baja energía, puede ocurrir isomerismo tautomérico
(‘tautomerismo’). Esto puede adoptar la forma de tautomerismo de protones en los
compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u
30 oxima, o el denominado tautomerismo de valencias en los compuestos que
contienen una fracción aromática. Es de deducir que un solo compuesto puede
exhibir más de un tipo de isomerismo. Las diversas relaciones proporcionales de los
tautómeros en forma sólida y líquida son dependientes de los diversos sustituyentes
en la molécula, así como la técnica de cristalización particular utilizada para aislar
35 un compuesto.

- 5 Los ejemplos de los tipos de tautomerismos potenciales, mostrados por los compuestos de la invención, incluyen tautomerismos hidroxipiridina $\rightleftharpoons$ piridona, amida $\rightleftharpoons$ hidroxilo-imina y ceto $\rightleftharpoons$ enol:



10

- Los compuestos de esta invención pueden utilizarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser favorable debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como una estabilidad farmacéutica potenciada en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite.
- 15 En algunos casos, una sal de un compuesto también puede utilizarse como auxiliar en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto. En casos donde se pretende que una sal se administre a un paciente (a diferencia de, por ejemplo, utilizarse en un contexto *in vitro*), la sal de preferencia es farmacéuticamente aceptable. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal preparada al combinar un compuesto de la fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, por lo general se considera adecuado para consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los métodos de la presente invención a causa de su mayor solubilidad acuosa
- 20 respecto al compuesto de origen. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención son “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Las sales abarcadas dentro del término “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que por lo general se preparan al hacer reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico
- 25 adecuado.
- 30

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas, de los compuestos de la presente invención, cuando es posible incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico,

5 bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico,
y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico,
cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico,
maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico,
toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados por lo
10 general incluyen, por ejemplo, las clases alifática, cicloalifática, aromática,
aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de los ácidos orgánicos. Los
ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato,
trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato,
lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato,
15 piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, p-
hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato,
etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-
hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, P-hidroxibutirato,
galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato,
20 ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato,
hexanoato, nicotinato, 2-naftalesulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-
fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato y undecanoato.

Aún más, en casos donde los compuestos de la invención llevan una fracción
ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden
25 incluir sales de metales de álcali, es decir, sales de sodio o potasio; sales de
metales de tierras alcalinas, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales
formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio
cuaternario. En otra modalidad, se forman sales de bases a partir de bases que
forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatrina, colina,
30 dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas pueden producirse a partir de sales de aminas
secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N, N'-
dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina,
meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Los grupos alcalinos que contienen
35 nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo
inferiores (C₁-C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo
y butilo), dialquil sulfatos (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo),

5 haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

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

10 También, dentro del alcance de la presente invención se encuentran los denominados “profármacos” del compuesto de la invención. De este modo, ciertos derivados del compuesto de la invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en el compuesto de la invención que tiene la actividad deseada, 15 por ejemplo, por escisión hidrolítica. Estos derivados se refieren como “profármacos”. Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella, Eds.), American Chemical Society, 1975 Washington, D.C. y “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 20 (E.B. Roche, Ed.) American Pharmaceutical Association. Los profármacos en concordancia con la invención, por ejemplo, pueden producirse al reemplazar funcionalidades apropiadas presentes en cualquiera de los compuestos de la fórmula I con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la técnica como “profracciones” como se describe, por ejemplo, en Bundgaard, H. 1985. Design of 25 Prodrugs. New York: Elsevier.

La presente invención también incluye compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula I, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa 30 usualmente encontrados en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos y las sales 35 farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los profármacos que contienen los isótopos ya mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, se encuentran dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos etiquetados

5 isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o substratos. Los isótopos tritiados, es decir ^3H , y con carbono 14, es decir ^{14}C , se prefieren en particular por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más
10 pesados, tales como el deuterio, es decir ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas, que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media incrementada *in vivo* o requerimientos reducidos de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la fórmula I de esta invención, y los profármacos de los mismos,
15 por lo general pueden prepararse al llevar a cabo los procedimientos dados a conocer en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, al sustituir un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible para un reactivo etiquetado no isotópicamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad efectiva para tratar un padecimiento, como se describe en este documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier ruta adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada para esta ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente efectivas de los compuestos,
25 requeridas para tratar el progreso de la condición médica, se averiguan fácilmente por un experto en la técnica al utilizar estrategias preclínicas y clínicas conocidas en las artes medicinales.

El término “tratar”, como se utiliza en este documento, a menos que se indique de otro modo, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o padecimiento al cual se aplica este término, o uno o más síntomas de este trastorno o padecimiento. El término “tratamiento”, como se utiliza en este documento, a
30 menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar, tal como “tratar” se define inmediatamente arriba. El término “tratar” también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede involucrar tragar, de modo
35 tal que el compuesto entra al tracto gastrointestinal, o puede emplearse

5 administración bucal o sublingual, por lo cual el compuesto entra al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen
10 intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, subaracnoideo, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores libres de agujas y técnicas de infusión. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel
15 o mucosa, es decir por vía dérmica o transdérmica. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra modalidad, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído.

20 El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad del padecimiento; la ruta de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. De este modo, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Los niveles de
25 dosificación del orden de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 100 mg, por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de los padecimientos arriba indicados. En una modalidad, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrado en dosis individuales o divididas) típicamente es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra
30 modalidad, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg y, en otra modalidad, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una modalidad, la dosificación es de 0.01 a 10 mg/kg/día. En otra modalidad, la dosificación es de 0.1 a 1.0 mg/kg/día. Las
35 composiciones de dosificación unitaria pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día

5 (típicamente no más de 4 veces). Dosis múltiples por día típicamente pueden utilizarse para incrementar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de tabletas que contienen de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo o, en otra modalidad, de aproximadamente 1 mg a
10 aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a tasa constante.

Los sujetos adecuados, de acuerdo con la presente invención, incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no
15 se limitan a, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, y abarcan mamíferos *in utero*. En una modalidad, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y estar en cualquier fase de desarrollo.

En otra modalidad, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de
20 la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los padecimientos indicados en este documento.

Para el tratamiento de los padecimientos arriba referidos, el compuesto de la invención puede administrarse como compuesto *per se*. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas a causa
25 de su mayor solubilidad acuosa respecto al compuesto de origen.

En otra modalidad, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Estas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y puede formularse con el compuesto
30 como composición de dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, que puede contener de 0.05% a 95% en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede acoplarse con polímeros adecuados como portadores farmacológicos orientables. Otras sustancias farmacológicamente activas también pueden presentarse.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta adecuada, de preferencia en forma de una composición farmacéutica adaptada para esta ruta, y en una dosis efectiva para el tratamiento pretendido. Los

5 compuestos activos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral, o tópica.

La administración oral de una forma de dosis sólida, por ejemplo, puede presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas rígidas o blandas, píldoras, obleas, losanges o tabletas que contienen, cada una, una cantidad predeterminada
10 de por lo menos un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la administración oral puede encontrarse en forma de polvo o gránulo. En otra modalidad, la administración oral puede encontrarse en una dispersión seca por aspersion. En otra modalidad, la forma de dosis oral es sublingual tal como, por ejemplo, un losange. En estas formas sólidas de
15 dosificación, los compuestos de la fórmula I se combinan en forma ordinaria con uno o más adyuvantes. Estas cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores, o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

20 En otra modalidad, la administración oral puede encontrarse en forma de dosis líquida. Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica (por ejemplo, agua). Estas composiciones también pueden
25 comprender adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saborizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o aromatizantes.

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La “administración parenteral” incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones
30 intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, al utilizar agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis
35 tópica. La “administración tópica” incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular o administración por inhalación intranasal. Las

5 composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles
tópicos, rocíos, ungüentos y cremas. Una formulación tópica puede incluir un
compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través
de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención se
administran por un dispositivo transdérmico, la administración se logrará al utilizar
10 un parche de tipo depósito o membrana porosa, o de una diversidad de matrices
sólidas.

Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles,
lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, apósitos, espumas, películas,
parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones.
15 También pueden utilizarse liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua,
aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y
propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración, ver, por ejemplo,
J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por
20 ejemplo, gotas oculares en donde el compuesto de esta invención se disuelve o
suspende en un portador adecuado. Una formulación típica adecuada para
administración ocular o auditiva puede encontrarse en forma de gotas de una
suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH
ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auditiva
25 incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel
absorbibles, colágena) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y
sistemas en partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un
polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico,
un polímero celulósico, por ejemplo, (hidroxipropil) metilcelulosa, hidroxietilcelulosa
30 o metilcelulosa, o polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma gelana,
puede incorporarse en conjunto con un conservante, tal como cloruro de
benzalconio. Estas formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos
activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una solución o
35 suspensión desde un recipiente de rocío por bomba que se exprime o bombea por
el paciente, o como un rocío en aerosol, suministrado desde un recipiente
presurizado o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado. Las

5 formulaciones adecuadas para administración intranasal típicamente se administran
en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una
combinación seca con lactosa, o como partícula de componentes mixtos, por
ejemplo, en mezcla con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador
de polvo seco o como un rocío en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba,
10 rociador, atomizador (de preferencia un atomizador en que se utiliza
electrohidrodinámica para producir una vaporización fina), o nebulizador, con o sin
el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-
heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente
bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

15 En otra modalidad, la presente invención comprende una forma de dosis rectal.
Esta forma de dosis rectal puede encontrarse en forma, por ejemplo, de un
supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero
pueden utilizarse diversas alternativas según corresponda.

También pueden utilizarse otros materiales portadores y modos de
20 administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones
farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas
reconocidas de la farmacia, tales como formulaciones efectivas y procedimientos de
administración. Las consideraciones anteriores en lo que respecta a formulaciones
efectivas y procedimientos de administración son bastante conocidas en la técnica y
25 se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se expone, por
ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack
Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Lieberman et al., Eds., Pharmaceutical
Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; y Kibbe et al., Eds.,
Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd ed.), American Pharmaceutical
30 Association, Washington, 2000.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos, o en
combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversos
padecimientos o estados patológicos. El o los compuestos de la presente invención,
y otro u otros agentes terapéuticos, pueden administrarse simultáneamente (ya sea
35 en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o en
secuencia.

5 Dos o más compuestos pueden administrarse simultáneamente, al mismo tiempo o en secuencia. Adicionalmente, la administración simultánea puede llevarse a cabo al mezclar los compuestos antes de la administración, o al administrar los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes sitios anatómicos, o al utilizar diferentes rutas de administración.

10 Las frases “administración concurrente”, “coadministración”, “administración simultánea” y “administrado simultáneamente” significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención incluye el uso de una combinación de un compuesto potenciador de CFTR tal como se dispone en la Fórmula I, y uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Si se administra una combinación de
15 agentes activos, entonces pueden administrarse en secuencia o simultáneamente, en formas de dosificación separadas o combinarse en una sola forma de dosificación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de: (a) un primer agente que
20 comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; (b) un segundo agente farmacéuticamente activo; (c) opcionalmente un tercer agente farmacéuticamente activo; y (d) un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Diversos agentes farmacéuticamente activos pueden seleccionarse para su uso
25 en conjunto con los compuestos de la Fórmula I, dependiendo de la enfermedad, trastorno o padecimiento a tratarse. Por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de fibrosis quística puede comprender un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunto con uno o más agentes tales como un modulador de CFTR, por ejemplo, otro
30 potenciador de CFTR, un corrector de CFTR, incluyendo un inhibidor de CAL (ligando asociado a CFTR), un corrector de producción de CFTR o agente de primera lectura, un estabilizante de CFTR, incluyendo un inhibidor de CFTR-Dab2 (homólogo deshabilitado 2), o un amplificador de CFTR; un inhibidor/bloqueador de canales epiteliales de sodio (ENaC); un parche de oligonucleótidos; un inductor de
35 autofagia; un modulador de proteostasis, incluyendo un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC); o terapias de soporte tales como un agente mucolítico, un broncodilatador, un antibiótico, un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio,

5 un anticolinérgico, un estabilizante de mastocitos, un corticosteroide, un agente nutricional o un reemplazo enzimático.

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

- (i) Potenciadores de CFTR, tales como VX-770 (ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, GLPG-3067, FDL-129, CTP-656, FDL-176, PTI-P271 y CTP-656;
- 15 (ii) Correctores de CFTR, tales como VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983 VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, FDL-169, FDL-304, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, PTI-C1811, NU-001 y NU-002
- (iii) Amplificadores de CFTR, tales como PTI-428 y PTI-130
- 20 (iv) Agentes de primera lectura, tales como ataluren
- (v) Estabilizantes de CFTR, tales como N91115 (cavosonstat, un inhibidor de S-nitrosoglutación reductasa “GSNOR”)
- (vi) Inhibidores de canales epiteliales de sodio (ENaC), tales como SPX-101, QBW-276 y VX-371;
- 25 (vii) Parches de oligonucleótidos, tales como QR-010
- (viii) Inductores de autofagia, tales como CX-4945, la combinación de cisteamina y galato de epigallocatequina (EGCG), cistamina y rapamicina
- (ix) Moduladores de proteostasis, tales como inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) incluyendo 4-fenilbutirato (4-PBA)
- 30 (x) Terapias de soporte, tales como albuterol, salmeterol, ciprofloxacina, fluticasona, prednisona, bromuro de ipratropio, lipasa, proteasa y amilasa

La presente invención además comprende equipos que son adecuados para su uso en la realización de los métodos de tratamiento arriba descritos. En una modalidad, el equipo contiene una primera forma de dosificación que comprende
35 uno o más de los compuestos de la presente invención, opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los métodos de la

5 presente invención. En otra modalidad, el equipo de la presente invención
comprende uno o más compuestos de la invención, opcionalmente con uno o más
agentes terapéuticos adicionales.

Esquemas sintéticos generales

10 Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier método
conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En
particular, los compuestos de la invención pueden prepararse por los
procedimientos descritos por la referencia a los Esquemas que siguen, por los
métodos específicos descritos en los Ejemplos, o por procesos similares a
cualquiera de los dos casos.

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

La totalidad de los derivados de la Fórmula I puede prepararse por los
procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación, o
25 por modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también abarca
cualquiera o más de estos procesos para preparar los derivados de la Fórmula I,
además de cualquier intermediario novedoso utilizado en los mismos. El experto en
la técnica apreciará que las siguientes reacciones pueden calentarse térmicamente
o bajo radiación de microondas.

30 Las rutas a continuación, incluyendo las mencionadas en los Ejemplos y
Preparaciones, ilustran los métodos de síntesis de los compuestos de la Fórmula I.
El experto apreciará que los compuestos de la invención, y sus intermediarios,
pueden elaborarse por métodos diferentes a los descritos específicamente en este
documento, por ejemplo, por la adaptación de los métodos descritos en este
35 documento, por ejemplo, por métodos conocidos en la técnica. Los lineamientos
adecuados para la síntesis, interconversiones de grupos funcionales, uso de grupos
de protección, etc., son, por ejemplo: "Comprehensive Organic Transformations" by

5 RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); Advanced Organic Chemistry” by J. March,
Wiley Interscience (1985); “Designing Organic Synthesis” by S Warren, Wiley
Interscience (1978); “Organic Synthesis – The Disconnection Approach” by S
Warren, Wiley Interscience (1982); “Guidebook to Organic Synthesis” by RK Mackie
and DM Smith, Longman (1982); “Protective Groups in Organic Synthesis” by TW
10 Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y “Protecting Groups” by
PJ Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); y cualquier versión actualizada de esos
trabajos estándar.

Además, el experto apreciará que puede ser necesario o deseable, en
cualquier fase en la síntesis de compuestos de la invención, proteger uno o más
15 grupos sensibles, con el fin de prevenir reacciones secundarias indeseables. En
particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o de ácido
carboxílico. Los grupos de protección, utilizados en la preparación de los
compuestos de la invención, pueden utilizarse de manera convencional. Ver, por
ejemplo, los descritos en ‘Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis’ by
20 Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014),
incorporado en este documento por su referencia, que también describe métodos
para el retiro de estos grupos.

En los métodos sintéticos generales a continuación, a menos que se
especifique de otro modo, los sustituyentes son como se define arriba con referencia
25 a los compuestos de la Fórmula (I) arriba. En casos donde se ofrecen relaciones
proporcionales de solventes, las relaciones proporcionales son en volumen, a menos
que se especifique de otro modo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier método
conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En
30 particular, los compuestos de la invención pueden prepararse por los
procedimientos descritos por la referencia a los Esquemas que siguen, por los
métodos específicos descritos en los Ejemplos, o por procesos similares a
cualquiera de los dos casos.

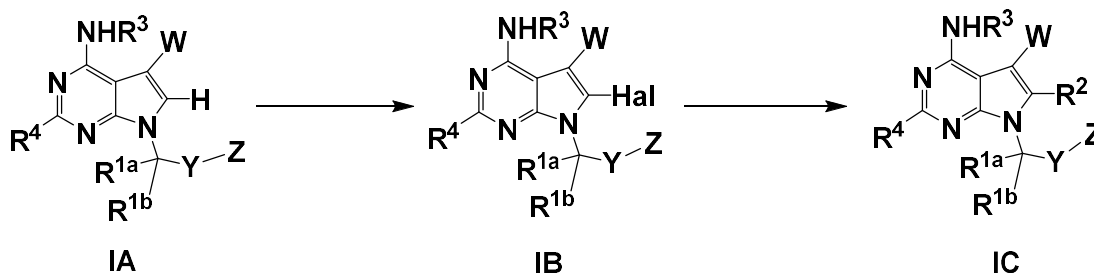
El experto apreciará que las condiciones experimentales establecidas en los
35 esquemas que siguen son ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar
las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las

5 condiciones precisas empleadas para la preparación de los compuestos de la Fórmula I.

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

10

Esquema 1



15

20

25

30

En el Esquema 1, el compuesto de la Fórmula (IA) se convierte a un compuesto de la Fórmula (IB), en donde Hal es cloro, bromo o yodo (de preferencia bromo) por el tratamiento con un agente de halogenación adecuado, tal como N-(Hal) succinimida, de preferencia NBS, en un solvente adecuado, tal como DCM o DMF, a una temperatura apropiada tal como 0 °C. Un experto también sabe que métodos alternativos, para introducir específicamente un grupo halógeno adecuado tal como Br, son alcanzables al utilizar reactivos, solventes y temperaturas alternativos. Un compuesto de la Fórmula (IB) se convierte a un compuesto de la Fórmula (IC) por el tratamiento con una fuente organometálica adecuada de cianuro, tal como $\text{Zn}(\text{CN})_2$ o CuCN , en presencia de un catalizador adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ más dppf) en un solvente adecuado, tal como DMF o NMP, a una temperatura adecuada. Un experto también sabe que pueden utilizarse estrategias alternativas de acoplamiento organometálico, que involucran socios alternativos de acoplamiento, metales y combinaciones de solventes. Se comprende bien, por un experto, que un compuesto de la Fórmula (IB) se prepara y aísla como se describe arriba, o se prepara *in situ* sin aislamiento en una estrategia de reacciones en secuencia, lo que conduce a un compuesto de la Fórmula (IC). En el caso de los compuestos de la Fórmula (IA), (IB) o (IC), donde R^{1a} y R^{1b} son grupos diferentes (por ejemplo, donde R^{1a} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y R^{1b} es H), lo que conduce a la presencia de un centro quiral, se comprende bien, por un experto, que pueden

5 obtenerse enantiómeros individuales al utilizar un método de separación adecuado, tal como cromatografía SFC, para ofrecer los enantiómeros (+) y (-) de los compuestos de la Fórmula (IA), (IB) o (IC). Se comprende bien, por un experto, que un enantiómero individual de un compuesto de la Fórmula (IA), (IB) o (IC) se prepara y aísla como se describe arriba, o se aísla al utilizar una técnica de separación alternativa, tal como HPLC, al utilizar una fase estacionaria quiral adecuada, eluyendo con una fase móvil adecuada, cuando se determina necesario para aislar los enantiómeros requeridos.

De acuerdo con un segundo proceso, los compuestos de la Fórmula (ID) (donde $R^2 = H, CN, \text{alquilo } (C_1-C_3)$) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (II) y (III), como se ilustra por el Esquema 2.

Esquema 2



En el Esquema 2, los compuestos de la Fórmula (ID), en donde Hal es cloro, bromo o yodo, pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (II) y (III) al utilizar una reacción adecuada de interacoplamiento organometálico, tal como la reacción de interacoplamiento de Suzuki precedida, de ser necesario, por una formación de ésteres borónicos. Las típicas condiciones de interacoplamiento de Suzuki comprenden un catalizador de paladio que contiene ligandos de fosfino adecuados, en presencia de una base inorgánica, en dioxano acuoso o metanol, a temperaturas elevadas ya sea térmicamente o bajo radiación de microondas. Las condiciones preferidas comprenden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ya sea con carbonato de sodio, cesio o potasio en dioxano acuoso o metanol, desde temperatura ambiente hasta 120°C . Las condiciones típicas de formación de ésteres borónicos comprenden $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ y acetato de potasio con bis pinacolato diboro con compuestos de la Fórmula W-Q (donde Q = cloro, bromo o yodo) en dioxano en reflujo. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (ID) pueden

5 prepararse por estrategias alternativas de interacoplamiento, tales como el acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille al utilizar un compuesto de la Fórmula (II) y Fórmula (III) (donde $Q = \text{SnR}^y_3$ y R^y es alquilo (por ejemplo, butilo)) precedido, de ser necesario, por una reacción de formación de arilestanano.

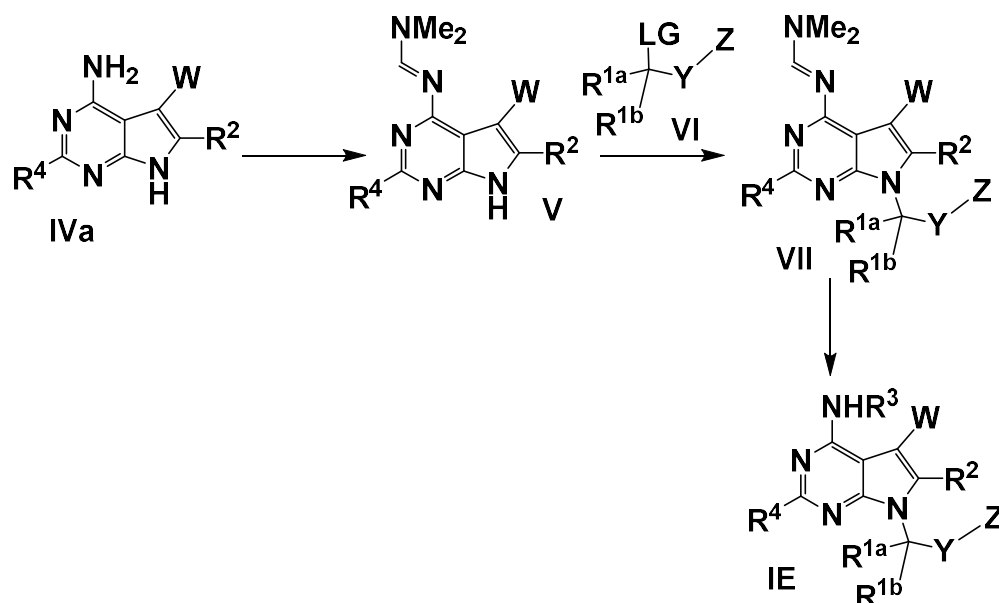
10 Los compuestos de la Fórmula (ID) también pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (II) al utilizar un reactivo de zinc adecuado, tales como compuestos de la Fórmula (III) (donde $Q = \text{ZnBr}$) con un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, en presencia de ligandos de fosfino adecuados tales como s-Phos, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

15 Los compuestos de la Fórmula (ID) también pueden prepararse por una estrategia adecuada de activación C-H al utilizar un compuesto de la Fórmula (II) y un compuesto de la Fórmula (III) (donde $Q = \text{H}$) en presencia de un catalizador de paladio y en presencia de una base inorgánica, a una temperatura adecuada tal como 50 °C. Las condiciones típicas comprenden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, con acetato de sodio y
20 Bu_4NCl . Un experto sabrá que se encuentran disponibles condiciones alternativas, y pueden seleccionarse dependiendo de la reactividad de los sustratos. Los compuestos de la Fórmula (III) pueden obtenerse comercialmente o por analogía con los métodos descritos en este documento.

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

30

Esquema 3



5

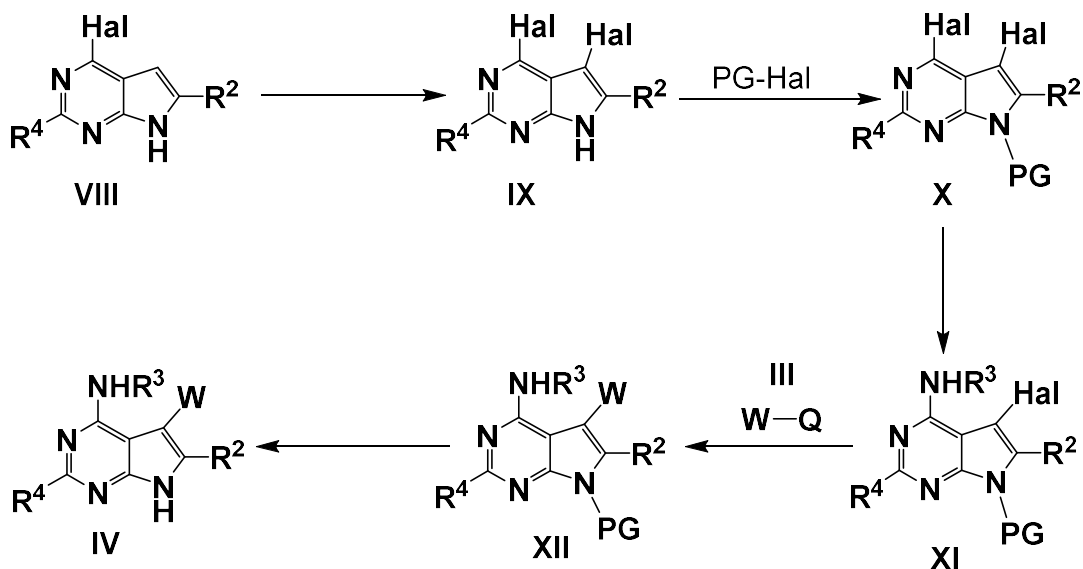
En el Esquema 3, los compuestos de la Fórmula (IE) (donde R^2 y $R^3 = H$) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (VII) por la reacción de una solución de hidróxido de amonio acuoso en un solvente adecuado, tal como MeOH a una temperatura adecuada tal como 70 °C, por un tiempo apropiado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

20

Los compuestos de la Fórmula (IV) pueden prepararse a partir de los compuestos de las Fórmulas (III), (VIII), (IX), (X), (XI) y (XII), como se ilustra por el Esquema 4.

25

Esquema 4



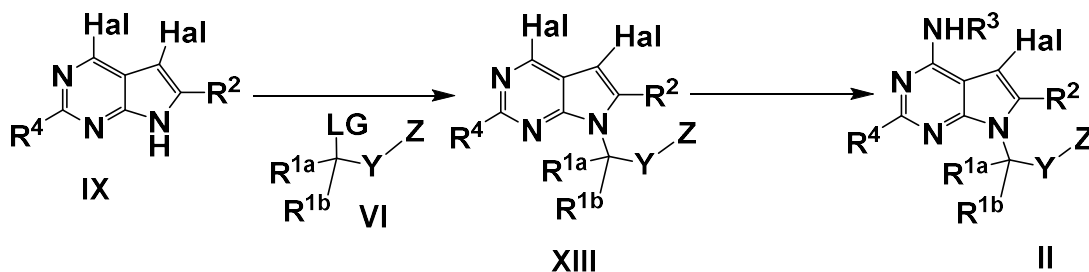
10

En el Esquema 4 Hal es cloro, bromo o yodo; PG es un grupo de protección adecuado entendido por un experto; y el compuesto de la Fórmula III (W-Q) es como se define en el Esquema 2. Los compuestos de la Fórmula (IX) pueden prepararse por halogenación de los compuestos de la Fórmula (VIII). Los compuestos de la Fórmula (IX) pueden prepararse por el tratamiento de los compuestos de la Fórmula (VIII) con un agente de halogenación adecuado, tal como N-(Hal) succinimida, de preferencia NIS, en un solvente adecuado, tal como DCM o DMF, a una temperatura apropiada tal como 0 °C. Un experto también sabe que métodos alternativos, para introducir específicamente un grupo halógeno adecuado tal como yodo, son alcanzables al utilizar reactivos, solventes y temperaturas alternativos. Un experto también sabe que pueden utilizarse estrategias alternativas de halogenación, que involucran fuentes alternativas de halógenos, y combinaciones de solventes y temperaturas. Se comprende bien, por un experto, que un compuesto de la Fórmula (IX) se prepara y aísla como se describe arriba, o se prepara *in situ* sin aislamiento en una estrategia de reacciones en secuencia, lo que conduce a un compuesto de la Fórmula (X). Los compuestos de la Fórmula (X) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (IX) al utilizar un grupo

25

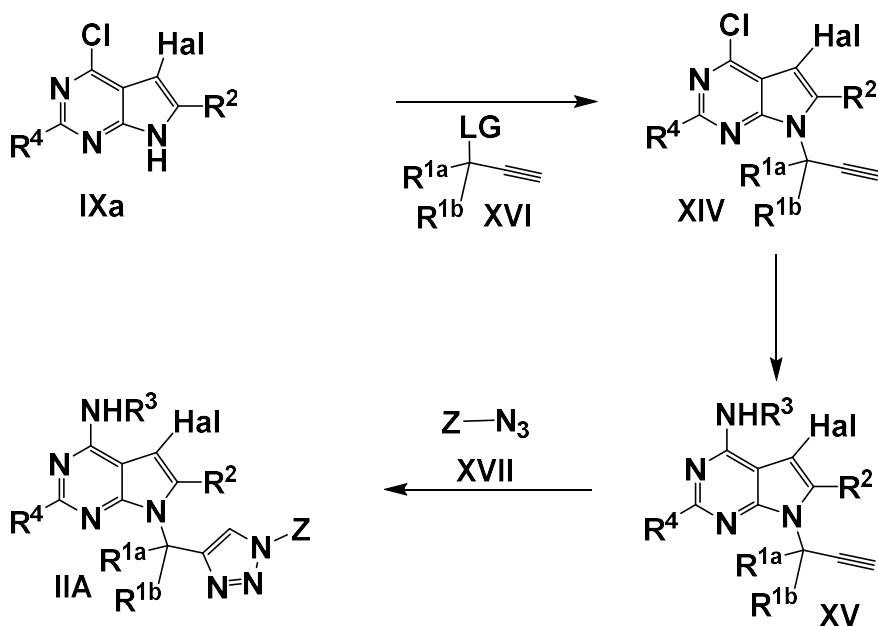
5 de protección adecuado tal como trimetilsililetoximetilo (SEM), por la reacción de SEMCl con compuestos de la Fórmula (IX) y una base adecuada tal como NaH, en un solvente adecuado tal como THF, y a una temperatura adecuada tal como de 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (XI) (donde R³ es H) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (X) por la reacción de
10 una solución de hidróxido de amonio acuoso en un solvente adecuado, tal como MeOH a una temperatura adecuada tal como 70 °C, por un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo sellado. Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (XI) (donde R³ es alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (X) por la reacción con una amina primaria apropiada tal como
15 metilamina, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como 70 °C en un tubo sellado. Los compuestos de la Fórmula (XII) pueden prepararse a partir de los compuestos de las Fórmulas (XI) y (III) al utilizar una reacción adecuada de interacoplamiento organometálico, tal como la reacción de interacoplamiento de Suzuki precedida, de ser necesario, por una reacción de
20 formación de ésteres borónicos, como se describe en el Esquema 2. Las condiciones típicas de formación de ésteres borónicos comprenden Pd(dppf)Cl₂ y acetato de potasio con bis pinacolato diboro con compuestos de la Fórmula (III) (donde Q = Hal) en dioxano en reflujo. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (XII) pueden prepararse por estrategias alternativas de interacoplamiento,
25 tales como el acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille al utilizar un compuesto de la Fórmula (XII) y Fórmula (III) (donde Q = SnR^y₃) precedido, de ser necesario, por una reacción de formación de arilestanano. Los compuestos de la Fórmula (IV) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XII) (donde PG = SEM) al utilizar un método de desprotección adecuado tal como TFA puro u, opcionalmente,
30 en un solvente adecuado tal como DCM, a una temperatura adecuada tal como 0 °C a la temperatura ambiente. Se comprende bien, por un experto, que pueden utilizarse métodos alternativos de desprotección tales como TBAF, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como 0 °C a 70 °C.

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



Los compuestos de la Fórmula (XIII) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (IX) y Fórmula (VI) (LG es un grupo de salida adecuado, tal como un halógeno, en particular un átomo de cloro o un mesilato) en presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃, en un solvente adecuado tal como DMF, a una temperatura adecuada tal como 80 °C. Se comprende bien, por un experto, que se encuentran disponibles métodos alternativos a los compuestos preparados de la Fórmula (XIII), tales como una reacción de Mitsunobu con compuestos de las Fórmulas (IX) y (VI) (donde LG = OH), al utilizar un reactivo de activación alcohol adecuado tal como DIAD y PPh₃, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (II) (donde R³ es H) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XIII) por la reacción de una solución de hidróxido de amonio acuoso en un solvente adecuado, tal como MeOH a una temperatura adecuada tal como 70 °C, por un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo sellado. Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (II) (donde R³ es alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XIII) por la reacción con una amina primaria apropiada tal como metilamina, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como 70 °C en un tubo sellado.

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



5

Los compuestos de la Fórmula (IIA) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XV) y (XVII) al utilizar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar adecuada, tal como una reacción de Click catalizada por cobre, al utilizar un catalizador tal como Cul en un solvente adecuado tal como tolueno y tBuOH, y una base adecuada tal como DIPEA, y a una temperatura adecuada tal como 0 °C a la temperatura ambiente. Se comprende bien, por un experto, que también son posibles métodos alternativos de formación de heterociclos. Los compuestos de la Fórmula (XV) (donde R³ es H) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XIV) por la reacción de una solución de hidróxido de amonio acuoso en un solvente adecuado, tal como MeOH a una temperatura adecuada tal como 70 °C, por un tiempo apropiado tal como 18 horas en un tubo sellado. Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (XV) (donde R³ es alquilo (C₁-C₃)) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XIV) por la reacción con una amina primaria apropiada tal como metilamina, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como 70 °C en un tubo sellado. Los compuestos de la Fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (IXa) y Fórmula (XVI) (LG es un grupo de salida adecuado, tal como un halógeno, en particular un átomo de cloro o un mesilato) en presencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃, en un solvente adecuado tal como DMF, a una temperatura adecuada tal como 80 °C precedido, de ser necesario, por una reacción adecuada

10

15

20

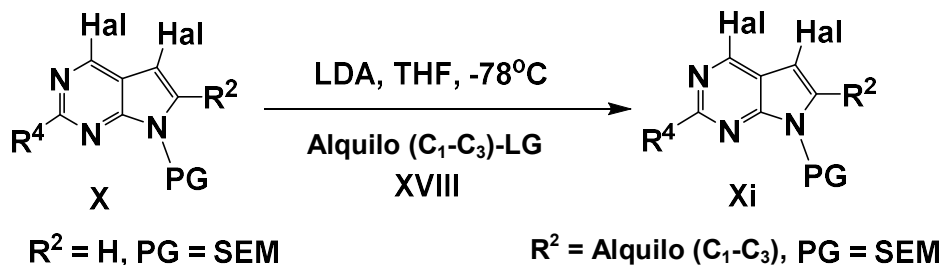
25

5 de interconversión de grupos funcionales, tal como la conversión de un alcohol (LG = OH) a un cloruro (LG = Cl), al utilizar métodos conocidos por un experto.

Los compuestos de la Fórmula (Xi) (donde R^2 = alquilo (C_1 - C_3), PG = SEM y Hal es cloro, bromo o yodo) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (X), (donde R^2 = H y Hal es cloro, bromo o yodo), como se ilustra en el

10 Esquema 7.

Esquema 7



Los compuestos de la Fórmula (Xi) (donde R^2 = alquilo (C_1 - C_3) y PG = SEM) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (X) (donde R^2 = H y PG = SEM) y compuestos de la Fórmula (XVIII), al utilizar una base aprótica adecuada tal como LDA, a una temperatura adecuada tal como -78 °C, en un solvente adecuado tal como THF. Se comprende bien, por un experto, que pueden utilizarse métodos alternativos de desprotonación-alkilación selectiva dirigida por ligandos con combinaciones alternativas de PG, bases y grupos de alquilación en un solvente

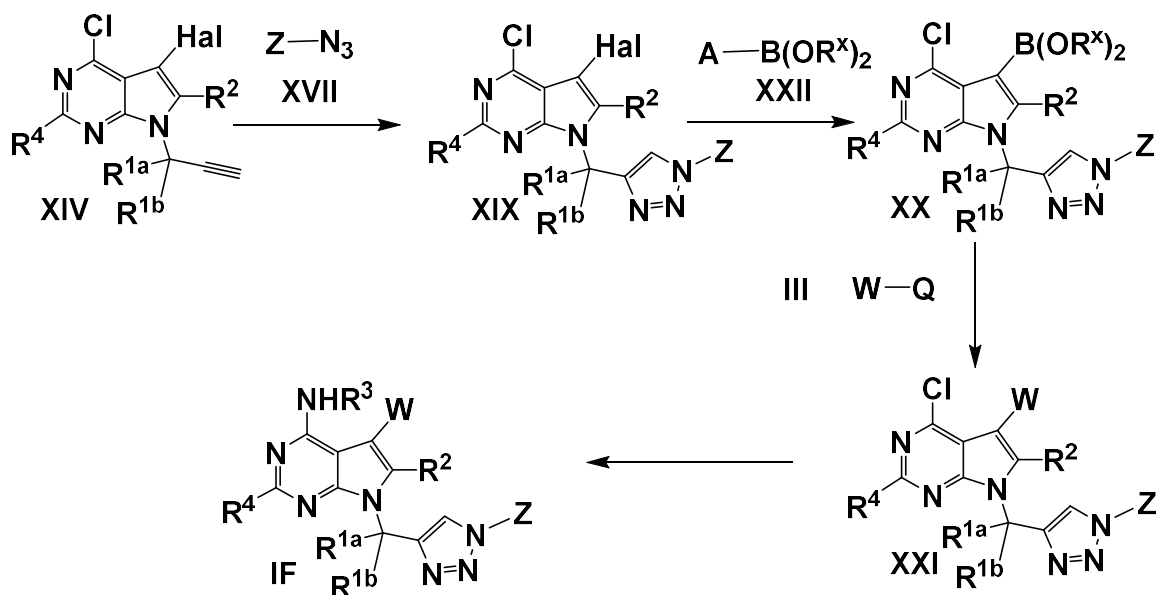
15 adecuado y a una temperatura adecuada.

20

Los compuestos de la Fórmula (IF) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (III), (XVII), (XIV), (XIX), (XX), (XXI) y (XXII), en donde Q es Hal y Hal es cloro, bromo o yodo, como se ilustra en el Esquema 8.

25

Esquema 8



5

Los compuestos de la Fórmula (IF) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XXI) por un desplazamiento de halógeno adecuado, por analogía con los Esquemas 4, 5 y 6.

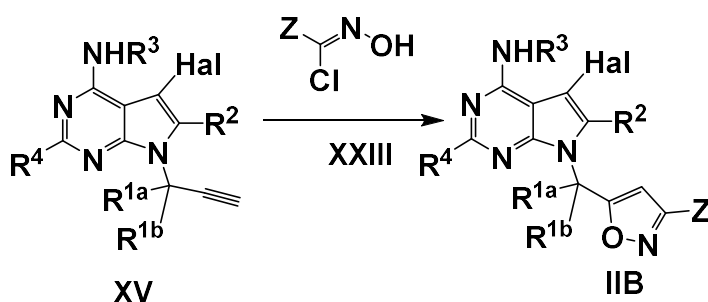
Los compuestos de la Fórmula (XXI) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XX) y Fórmula (III) (donde Q = Hal) por una reacción adecuada de interacoplamiento organometálico, tal como una reacción de interacoplamiento de Suzuki, como se describe en el Esquema 8. Las típicas condiciones de interacoplamiento de Suzuki comprenden un catalizador de paladio que contiene ligandos de fosfina adecuados, en presencia de una base inorgánica, en dioxano acuoso o metanol, a temperaturas elevadas ya sea térmicamente o bajo radiación de microondas. Las condiciones preferidas comprenden Pd(OAc)₂, Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₄ ya sea con carbonato de sodio, cesio o potasio en dioxano acuoso o metanol, a la temperatura ambiente hasta 120 °C. Los compuestos de la Fórmula (XX) pueden producirse a partir de los compuestos de la Fórmula (XIX) y (XXII) por una reacción de formación de ésteres borónicos. Las condiciones típicas de formación de ésteres borónicos comprenden Pd(dppf)Cl₂ y acetato de potasio con bis pinacolato diboro en dioxano en reflujo. Los compuestos de la Fórmula (XIX) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XIV) y (XVII) al utilizar una reacción de cicloadición 1,3-dipolar adecuada, tal como una reacción de Click catalizada por cobre, al utilizar un catalizador tal como CuI en un solvente adecuado tal como tolueno y tBuOH, y una base adecuada tal como DIPEA, y a una

25

5 temperatura adecuada tal como 0 °C a la temperatura ambiente. Se comprende bien, por un experto, que también son posibles métodos alternativos de formación de heterociclos.

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

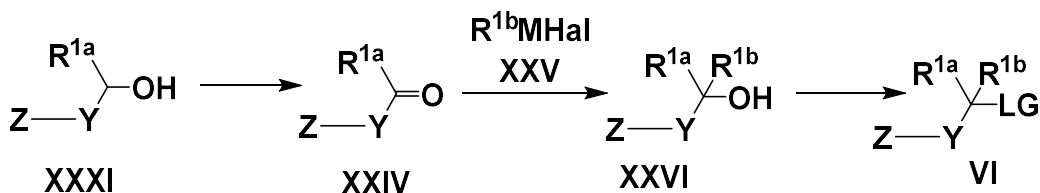
Esquema 9



Los compuestos de la Fórmula (IIB) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XV) y (XXIII) por una cicloadición 1,3-dipolar adecuada en un solvente adecuado tal como tolueno, en presencia de una base adecuada tal como Et₃N, a una temperatura adecuada tal como 0 °C a 60 °C, por un tiempo
15 apropiado tal como 16 h.

Los compuestos de la Fórmula (VI) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XXXI), (XXIV), (XXV) y (XXVI), como se ilustra en el Esquema 10, en donde Hal es cloro, bromo o yodo, y M es un metal adecuado.

20 Esquema 10

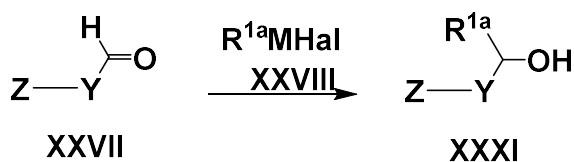


Los compuestos de la Fórmula (VI) (en donde LG = Cl) pueden prepararse a partir de los compuestos de las Fórmulas (XXVI) por una cloración adecuada, tal como con SOCl₂ ya sea puro o en un solvente adecuado, a una temperatura
25 adecuada. Los compuestos de la Fórmula (XXVI) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XXIV) y (XXV) por una reacción de adición organometálica adecuada al utilizar un metal (M) adecuado tal como Mg, en un

5 solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal como 0 °C a la
temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (XXIV) pueden prepararse a
partir de una oxidación adecuada de los compuestos de la Fórmula (XXXI) al utilizar
un reactivo adecuado tal como MnO₂ en un solvente adecuado. Un experto también
10 oxidantes alternativos y combinaciones de solventes.

Los compuestos de la Fórmula (XXXI) alternativamente pueden prepararse a
partir de los compuestos de la Fórmula (XXVII), como se ilustra en el Esquema 11,
en donde Hal es cloro, bromo o yodo, y M es un metal adecuado.

Esquema 11



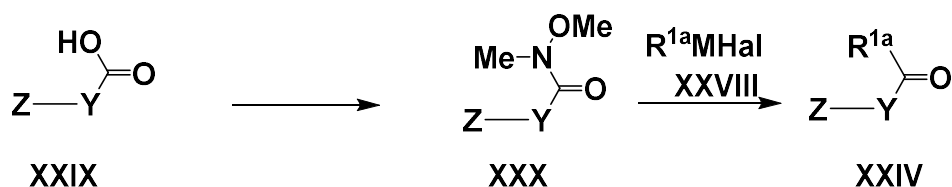
15

Los compuestos de la Fórmula (XXXI) pueden prepararse a partir de los
compuestos de la Fórmula (XXVII) y un compuesto organometálico adecuado de la
Fórmula (XXVIII), en un solvente aprótico adecuado tal como THF, a una
temperatura adecuada tal como 0 °C a reflujo. Un experto aprecia que se
20 encuentran disponibles métodos alternativos para adicionar un grupo alquilo a un
aldehído, al utilizar diferentes nucleófilos organometálicos.

Los compuestos de la Fórmula (XXIV) pueden prepararse alternativamente a
partir de los compuestos de las Fórmulas (XXVII), (XXIX) y (XXX), como se ilustra
en el Esquema 12, en donde Hal es cloro, bromo o yodo, y M es un metal adecuado.

25

Esquema 12



Los compuestos de la Fórmula (XXIV) pueden prepararse a partir de los
compuestos de la Fórmula (XXX) y (XXVIII) al utilizar un metal (M) adecuado tal
30 como Mg, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada tal

5 como 0 °C a la temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (XXX) pueden prepararse a partir de los compuestos de la Fórmula (XXIX) y N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado tal como HATU, y en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, en un solvente adecuado tal como DCM, a una temperatura adecuada tal como 0 °C
10 a la temperatura ambiente.

En el caso de los compuestos descritos en la totalidad de los esquemas metodológicos generales precedentes, donde R^{1a} y R^{1b} son grupos diferentes (por ejemplo, donde R^{1a} es alquilo (C₁-C₃) y R^{1b} es H), lo que conduce a la presencia de un centro quiral, se comprende bien, por un experto, que pueden obtenerse
15 enantiómeros individuales al utilizar un método de separación adecuado, tal como cromatografía SFC, para ofrecer los enantiómeros (+) y (-) de estos compuestos. Se comprende bien, por un experto, que un enantiómero individual de un compuesto descrito en los esquemas metodológicos generales precedentes se prepara y aísla como se describe arriba, o se aísla al utilizar una técnica de separación alternativa,
20 tal como HPLC, al utilizar una fase estacionaria quiral adecuada, eluyendo con una fase móvil adecuada, cuando se determina necesario para aislar los enantiómeros requeridos.

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos no limitantes ilustran la preparación de los compuestos y sales de la presente invención. En los Ejemplos y
25 Preparaciones que se explican a continuación, y en los Esquemas ya mencionados, pueden referirse las siguientes abreviaciones, definiciones y procedimientos analíticos. Otras abreviaciones comunes en la técnica también se utilizan. Se ha utilizado nomenclatura IUPAC estándar.

Las siguientes abreviaciones pueden utilizarse: AcOH es ácido acético; Ar es
30 argón; ac. es acuoso; Bn es bencilo; Boc es ter-butoxicarbonilo; Boc₂O es di-*ter*-butil dicarbonato; br es amplio; tBu es ter-butilo; tBuOH es *ter*-butanol; n-BuLi es n-butil litio; Bu₄NCl es cloruro de tetrabutil amonio; °C es grados Celsius; CDCl₃ es deutero-cloroformo; Cs₂CO₃ es carbonato de cesio; CsF es fluoruro de cesio; CuCN es cianuro de cobre; CuI es yoduro de cobre; δ es desplazamiento químico; d es
35 doblete; DCM es diclorometano o cloruro de metileno; DIAD es diisopropil azodicarboxilato; DIPEA es N-etildiisopropilamina o N,N-diisopropiletilamina; DMA es N,N-dimetilacetamida; DMAP es 4-dimetilaminopiridina; DMF es N,N-

5 dimetilformamida; DMF-DMA es N,N-dimetilformamida dimetil acetal; DMSO es
 dimetil sulfóxido; DPPA es difenil fosforil azida; Dppf es 1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno; EDA es etilendiamina; Et₂O es dietil éter; EtOAc es etil
 acetato; EtOH es etanol; Et₃N es trietilamina; Et₃SiH es trietilsilano; g es gramo;
 HATU es 3-oxidohexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-
 10 triazolo[4,5-b]piridinio; HCl es ácido clorhídrico; HCO₂H es ácido fórmico; HPLC es
 cromatografía líquida de alta presión; H₂ es hidrógeno; H₂O es agua; h es hora u
 horas; K₂CO₃ es carbonato de potasio; KHSO₄ es sulfato ácido de potasio; KOAc es
 acetato de potasio; K₃PO₄ es fosfato de potasio; l es litro; LCMS es cromatografía
 líquida-espectrometría de masas; LDA es diisopropilamida de litio, LiAlH₄ o LAH es
 15 hidruro de litio y aluminio; LiCl es cloruro de litio; LiHMDS es bis(trimetilsilil)amida de
 litio; LiOH.H₂O es hidróxido de litio monohidratado; Li-Selectride® es tri-sec-
 butilborohidruro de litio; m es multiplete; M es molar; MeCN es acetonitrilo; MeMgBr
 es bromuro de metil magnesio; MeOH es metanol; 2-MeTHF es 2-metil
 tetrahidrofurano; mg es miligramo; MgSO₄ es sulfato de magnesio; MHz es mega
 20 Hertz; min es minutos; ml es mililitro; mmol es milimol; MnO₂ es dióxido de
 manganeso; mol es mol; MS m/z es pico espectral de masa; MTBE es *ter*-butil metil
 éter; MsCl es mesil cloruro; NaCN es cianuro de sodio; NaBH₄ es borohidruro de
 sodio; Na₂CO₃ es carbonato de sodio; NaH es hidruro de sodio; NaHCO₃ es
 carbonato ácido de sodio; NaHSO₄ es sulfato ácido de sodio; NaHMDS es
 25 bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaOH es hidróxido de sodio; NaOAc es acetato de
 sodio; NaOMe es metóxido de sodio; Na₂SO₄ es sulfato de sodio; Na₂S₂O₃ es
 tiosulfato de sodio; NBS es N-bromo succinimida; NCS es N-clorosuccinimida; NH₃
 es amoníaco; NH₄Cl es cloruro de amonio; NH₄HCO₃ es carbonato ácido de amonio;
 NH₂NH₂.H₂O es hidrazina hidratada; NH₂OH.HCl es clorhidrato de hidroxilamina;
 30 NH₄OH es hidróxido de amonio; NH₄OAc es acetato de amonio; Nil es yoduro de
 níquel; NIS es N-yodosuccinimida; nM es nanomolar; NMP es 1-metil-2-
 pirrolidinona; NMR es resonancia magnética nuclear; Pd/C es paladio sobre
 carbono; Pd₂(dba)₃ es Tris(dibencilidenacetona)dipaladio; Pd(dppf)Cl₂ es [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); Pd(OH)₂ es hidróxido de paladio;
 35 Pd(OAc)₂ es acetato de paladio; PPh₃ es trifenilfosfino; Pd(PPh₃)₄ es
 tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0); Pet. Éter es éter de petróleo; pH es potencial de
 hidrógeno; ppm es partes por millón; PtO₂ es óxido de platino (IV); q es cuartete; rt

- 5 es temperatura ambiente; RT es tiempo de retención; s es singulete; SCX es intercambio catiónico fuerte; SEM-Cl es 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro; SFC es cromatografía de fluido supercrítico; S-Phos es 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo; SOCl₂ es cloruro de tionilo; t es triplete; T3P es anhídrido propilfosfónico; TBAF es fluoruro de ter-butil amonio; TBD es 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno; TBME es ter-butil dimetil éter; TFA es ácido trifluoroacético; TFP es tri(2-furil)fosfino; THF es tetrahidrofurano; Ti(OiPr)₄ es isopropóxido de titanio (IV); TPTU es tetrafluoroborato de 2-(2-piridon-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; µl es microlitro; µmol es micromol; XPhos es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo; y Zn(CN)₂ es cianuro de zinc.
- 10 Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹⁹F (NMR) en todos los casos fueron consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos (δ) característicos se ofrecen en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano (para ¹H-NMR) y campo arriba del tricloro-fluoro-metano (para ¹⁹F NMR) al utilizar abreviaciones convencionales para la designación de picos
- 15 principales: por ejemplo, s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio. Las siguientes abreviaciones se han utilizado para solventes comunes: CDCl₃, deuterocloroformo; DMSO-d₆, deuterodimetilsulfóxido; y MeOH-d₄, deuterometanol. Cuando sea pertinente, los tautómeros pueden registrarse dentro de los datos de NMR, y algunos protones intercambiables pueden no ser visibles.
- 20 Los espectros de masas, MS (m/z), se registraron al utilizar ionización por electroaspersión (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI).
- En casos donde es relevante y a menos que se indique de otro modo, los datos de m/z proporcionados son para los isótopos ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br y ¹²⁷I.
- En donde se ha utilizado TLC preparativa o cromatografía en gel de sílice, un
- 25 experto en la técnica puede elegir cualquier combinación de solventes apropiados para purificar el compuesto deseado.
- Los siguientes son métodos de cromatografía analítica y preparativa, utilizados para el análisis y purificación de los compuestos de la invención.
- Métodos SFC preparativos
- 30 Método SFC A1: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21.2 mm 5 µ; Fase móvil - Condiciones isocráticas: CO₂/MeOH, 80/20 (v/v); Caudal de flujo: 80.0 ml/min.

- 5 Método SFC A3: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Condiciones isocráticas: 70% de A/30% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- Método SFC A4: Columna: Lux Cellulose-1, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Condiciones isocráticas: 75% de A/25% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 10 Método SFC A6: Columna: Lux Cellulose-1, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Condiciones isocráticas: 80% de A/20% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- Método SFC A7: Columna: Lux Cellulose-3, 500 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 70% de A/30% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 15 Método SFC A9: Columna: Lux Cellulose-3, 500 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 90% de A/10% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 20 Método SFC A10: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 92.5% de A/7.5% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- Método SFC B1: Columna: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 80% de A/20% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 25 Método SFC B3: Columna: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 50 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 85% de A/15% de B; Caudal de flujo: 250.0 ml/min.
- Método SFC B4: Columna: Chiral Tech OJ-H, 500 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 75% de A/25% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 30 Método SFC C1: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 75% de A/25% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 35 Método SFC C3: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 80% de A/20% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.

- 5 Método SFC C4: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 85% de A/15% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- Método SFC C5: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21.2 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 85% de A/15% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 10 Método SFC D1: Chiral Tech IA 250 mm x 21.5 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: IPA; Condiciones isocráticas: 60% de A/40% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- Método SFC D4: Chiral Tech IA 250 mm x 21.5 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH; Condiciones isocráticas: 60% de A/40% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 15 Método SFC F1: Chiral Tech OD-H 500 mm x 21.5 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: EtOH + 0.2% de NH₄OH; Condiciones isocráticas: 80% de A/20% de B; Caudal de flujo: 80.0 ml/min.
- 20 Métodos SFC analíticos
- Método SFC A2: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 25 Método SFC A5: Columna: Lux Cellulose-1, 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH/MeCN, 50/50, (v/v); Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 30 Método SFC A8: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 35 Método SFC A8: Columna: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.

- 5 Método SFC B2: Columna: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 10 Método SFC C2: Columna: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 15 Método SFC D2: Columna: Chiral Tech IA 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: MeOH + 0.2% de NH₄OH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 20 Método SFC D3: Columna: Chiral Tech IA 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: IPA; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 25 Método SFC F2: Columna: Chiral Tech OD-H 250 mm x 4.6 mm 5 u; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: EtOH + 0.2% de NH₄OH; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0.00 min, 95% de A, 5% de B), (1.00 min, 95% de A, 5% de B), (9.00 min, 40% de A, 60% de B), (9.50 min, 40% de A, 60% de B), (10.00 min, 95% de A, 5% de B); Caudal de flujo: 3.0 ml/min.
- 30 Métodos HPLC preparativos
- Método HPLC C20A: Columna: CHIRALPAK IC, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.

- 5 Método HPLC C20B: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC C21: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- 10 Método HPLC C22A: Columna: CHIRALPAK IC, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC C22B: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min;
- 15 Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC C23A: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC C23B: Columna: CHIRALPAK IC, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura:
- 20 35 °C.
- Método HPLC C24A: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 25 Método HPLC C24B: Columna: CHIRALPAK IC, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC C25A: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- 30 Método HPLC C25B: Columna: CHIRALPAK IC, 2.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 9 ml/min.

- 5 Método HPLC C26: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/IPA, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- Método HPLC C27: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOAc/DEA, 60/40/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método HPLC C28: Columna: CHIRALPAK IC, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min.
- Método HPLC C29: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 80/20 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- Método HPLC C30: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 75/25 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- 15 Método HPLC C31: Columna: CHIRALPAK IC 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- Método HPLC C32: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH/DEA, 85/15/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- 20 Método HPLC C33: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min.
- Método HPLC C34: Columna: CHIRALPAK IC, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: 100% de MeOH; Caudal de flujo: 60 ml/min.
- Método HPLC B4: Columna: CHIRALCEL OJ, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH/DEA, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 25 Método HPLC B5: Columna: CHIRALCEL OJ, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH/DEA, 100/0.1 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 30 Método HPLC B6: Columna: CHIRALCEL OJ, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: EtOH/DEA, 100/0.1 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.

- 5 Método HPLC D4: Columna: CHIRALPAK AD-H, 25 cm I.D. x 250 cm de largo; Fase móvil isocrática: EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); Caudal de flujo: 20 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método HPLC D5: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 15 Método HPLC D6: Columna: CHIRALPAK AD-H, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min.
- 20 Método HPLC D7: Columna: CHIRALPAK AD-H, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/IPA, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min.
- 25 Método HPLC E3: Columna: CHIRALPAK IE, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 30 Método HPLC E4: Columna: CHIRALPAK IE, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 55 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 35 Método HPLC E5: Columna: CHIRALPAK IE, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 80/20 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 40 Método HPLC E6: Columna: CHIRALPAK IE, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 45 Método HPLC E8: Columna: CHIRALPAK IE, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 50 Método HPLC F1: Columna: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.

- 5 Método HPLC F2: Columna: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 60/40 (v/v); Caudal de flujo de 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método HPLC F4: Columna: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: EtOH/DEA, 100/0.1 (v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 15 Método HPLC F7: Columna: CHIRALPAK AS-H, 2.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0.2 (v/v/v); Caudal de flujo: 14 ml/min; Temperatura: 25 °C.
- 20 Método HPLC F8: Columna: CHIRALPAK AS-H, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 25 °C.
- 25 Método HPLC F9: Columna: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 60 ml/min; Temperatura: 25 °C.
- 30 Método HPLC G2: Columna: CHIRALCEL OD-H, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/IPA, 60/40 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 35 Método HPLC G3: Columna: CHIRALCEL OD-H, 2.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: IPA/TFA, 100/0.2 (v/v); Caudal de flujo: 40 ml/min; Temperatura: 40 °C.
- 40 Método HPLC H1: Columna: CHIRALCEL OZ-H, 5.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal de flujo de 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 45 Método HPLC H3: Columna: CHIRALCEL OZ-H, 2.5 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hexano/EtOH, 80/20 (v/v); Caudal de flujo: 30 ml/min; Temperatura: 35 °C.
- 50 Método HPLC J1: Columna: Xterra RP18 (19 x 250 mm, 10 µ); Fase móvil A: (NH₄)₂CO₃ 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, %

5 de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (3 min, 75% de A, 25% de B), (18 min, 40% de A, 60% de B), (19 min, 5% de A, 95% de B), (20 min, 5% de A, 95% de B); Caudal de flujo: 16 ml/min;

Método HPLC K1: Columna: YMC Triart C18 (20 x 250 mm, 5 μ); Fase móvil A: $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (3 min, 75% de A, 25% de B), (18 min, 40% de A, 60% de B), (19 min, 5% de A, 95% de B), (20 min, 5% de A, 95% de B); Caudal de flujo: 16 ml/min.

Método HPLC L1: Columna: Reprosil Gold C18 (30 x 100 mm, 5 μ); Fase móvil A: $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 10 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (2 min, 60% de A, 40% de B), (10 min, 30% de A, 70% de B), (11 min, 5% de A, 95% de B), (12 min, 5% de A, 95% de B); Caudal de flujo: 30 ml/min.

Método HPLC L2: Columna: Reprosil Gold C18 (250 x 20 mm, 5 μ); Fase móvil A: NH_4HCO_3 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (3 min, 70% de A, 30% de B), (18 min, 40% de A, 60% de B), (19 min, 5% de A, 95% de B); Caudal de flujo: 20 ml/min.

Método HPLC N1: Columna: Hydrosphere C18 (250 x 20 mm, 5 μ); Fase móvil A: NH_4OAc 10 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (3 min, 70% de A, 30% de B), (18 min, 40% de A, 60% de B), (19 min, 5% de A, 95% de B); Caudal de flujo: 20 ml/min.

Método HPLC N2: Columna: Hydrosphere C18 (250 x 20 mm, 5 μ); Fase móvil A: 0.1% de Ácido fórmico en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (3 min, 80% de A, 20% de B), (18 min, 40% de A, 60% de B), (19 min, 5% de A, 95% de B); Caudal de flujo: 20 ml/min.

Método HPLC P1: Columna: Gemini C18 (100 x 30 mm, 5 μ); Fase móvil A: NH_4HCO_3 20 mM en agua; Fase móvil B: MeCN; Caudal de flujo: 30 ml/min; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 90% de A, 10% de B), (2 min, 70% de A, 30% de B), (10 min, 35 % de A, 65% de B), (12 min, 5% de A, 95% de B).

- 5 Método HPLC Q1: Columna: CHIRALPAK IB, 2.0 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil isocrática: Hex/EtOH (50/50) (v/v); Caudal de flujo: 14 ml/min; Temperatura: 25 °C.

Métodos HPLC analíticos

- 10 Método HPLC A [ácido]: Columna: Acquity BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 µ; Fase móvil: MeCN (0.05% de TFA) - Agua (0.05% de TFA); Gradiente: 5% a 95% de MeCN por 2 min, mantener a 95% de MeCN por 0.5 min; reequilibrar nuevamente a 5% de MeCN a 2.7 min; Caudal de flujo: 0.8 ml/min; Temperatura: 45 °C.

- 15 Método HPLC B1: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Inyección: 20.0 µl; Fase móvil: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.

Método HPLC B2: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Inyección: 2.0 µl; Fase móvil: MeOH/DEA, 100/0.1 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.

- 20 Método HPLC B3: Columna: CHIRALCEL OJ-H, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Inyección: 1.0 µl; Fase móvil: EtOH; Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.

Método HPLC C1: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.

- 25 Método HPLC C2: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.

- 30 Método HPLC C3: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo, Fase móvil: DCM/EtOH, 98/2 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C.

Método HPLC C4: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Temperatura: 25 °C.

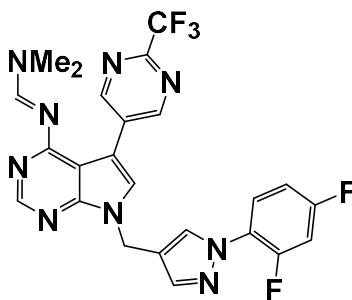
- 5 Método HPLC C5: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo, 5 µ;
Fase móvil: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda:
UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método HPLC C6: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV
254 nm; Temperatura: 25 °C.
- 15 Método HPLC C7: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de
onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 20 Método HPLC C8: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: MeOH; Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm;
Temperatura: 35 °C.
- 25 Método HPLC C9: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV
254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 30 Método HPLC C10: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de
onda: UV 254 nm; Temperatura: 25 °C.
- 35 Método HPLC C11: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase
móvil: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV
214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 40 Método HPLC C12: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV
214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 45 Método HPLC C13: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase
móvil: Hexano/EtOAC/DEA, 60/40/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud
de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.

- 5 Método HPLC C14: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 80/20 (v/v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método HPLC C15: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 15 Método HPLC C16: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 20 Método HPLC C16A: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil: DCM/EtOAc/DEA, 85/15/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 25 Método HPLC C17: Columna: CHIRALPAK IC, 0.46 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 30 Método HPLC D1: Columna: CHIRALPAK AD-H, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); Caudal de flujo 1.0 ml/min; Longitud de onda UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 35 Método HPLC D2: Columna: CHIRALPAK AD-H, 0.46 cm ID x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 35 °C.
- 40 Método HPLC D3: Columna: CHIRALPAK AD-H, 0.46 cm ID x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 60/40 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- 45 Método HPLC E1: Columna: CHIRALPAK IE, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 214 nm; Temperatura: 25 °C.

- 5 Método HPLC E2: Columna: CHIRALPAK IE, 0.46 cm I.D. x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/IPA, 70/30 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC E7: Columna: CHIRALPAK IE, 0.46 cm I.D. x 25 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH/DEA, 50/50/0.1 (v/v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: UV 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 10 Método HPLC F3: Columna: CHIRALPAK AS-H, 0.46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 85/15 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- Método HPLC F5: Columna: CHIRALPAK AS-H, 0.46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: MeOH; Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: 254 nm; Temperatura: 35 °C.
- 15 Método HPLC G1: Columna: CHIRALPAK OD-H, 0.46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/IPA, 60/40 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- Método HPLC H2: Columna: CHIRALCEL OZ-H, 0.46 cm x 15 cm de largo; Fase móvil: Hexano/EtOH, 50/50 (v/v); Caudal de flujo: 1.0 ml/min; Longitud de onda: 214 nm; Temperatura: 25 °C.
- 20 Método HPLC M1: Columna: RESTEK C18 (30 x 2.1) 3 u; Temperatura: 50 °C; Caudal de flujo: 1.5 ml/min; Volumen de inyección: 3 ul; Fase móvil A: .05% de HCOOH en agua; Fase móvil B: MeCN; Elución por gradientes (tiempo, % de A, % de B): (0 min, 98% de A, 2% de B), (0.75 min, 98% de A, 2% de B), (1.0 min, 90% de A, 10% de B), (2.0 min, 2% de A, 98% de B), (2.25 min, 2% de A, 98% de B).
- 25

Preparación de intermediarios

- Preparación 1: N'-(7-([1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il])-N,N-dimetil formimidamida
- 30



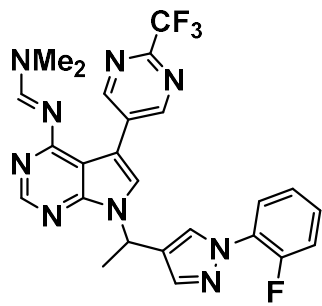
5

Etapa 1: A una solución de (1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (Preparación 102, 0.698 g, 3.324 mmol) en DCM (15 ml) se adicionó SOCl_2 (0.48 ml, 6.648 mmol) a 0 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a rt por 1 h, se evaporó a sequedad *in vacuo* para ofrecer 4-(clorometil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol como un aceite café (0.74 g, rendimiento 93%). Este material se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de N,N-dimetil-N'-{5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]formimidamida (Preparación 17, 0.87 g, 2.591 mmol) en DMF (15 ml) se adicionó Cs_2CO_3 (1.69 g, 5.182 mmol) y la mezcla se agitó a rt por 5 min. Se adicionó 4-(clorometil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (Etapa 1, 0.74 g, 3.109 mmol) a la mezcla por goteo a 0 °C, y la mezcla se agitó a 60 °C por 4 h. La reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* y se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua salada (2 x 100 ml) y se secó (Na_2SO_4). Los componentes orgánicos se evaporaron a sequedad *in vacuo* para ofrecer un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0% a 5%) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (750 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2.94 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.49 (s, 2H). LCMS m/z = 528.1 $[\text{MH}]^+$

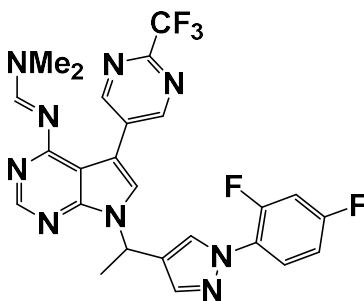
Preparación 2: N'-(7-{1-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida

5



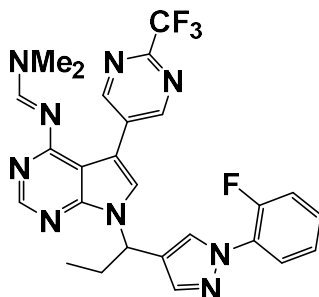
A una solución de 1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etanol (869 mg, 4.2 mmol) en DCM (20 ml) se adicionó SOCl_2 (613 μl) a 0 °C, y la solución se agitó a 40 °C por 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se adicionó N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 1.4 g, 4.2 mmol), Cs_2CO_3 (5.46 g, 16.8 mmol) y DMF (30 ml), y la reacción se agitó a 80 °C por 14 h. La mezcla enfriada se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron por agua salada (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (800 mg, 36%). LCMS m/z = 524.1 $[\text{MH}]^+$

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



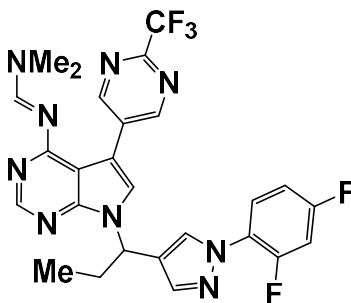
A una solución de 4-(1-cloroetil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (Preparación 146, 1.08 g, 4.45 mmol) en DMF (30 ml) se adicionó (E)-N-metil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 0.99 g, 52.97 mmol) y Cs_2CO_3 (4.84 g, 14.85 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C por 6 h bajo N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo (EtOAc). Los extractos combinados se lavaron (agua salada), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para ofrecer el compuesto del título (400 mg, 25%). LCMS m/z = 542.1 $[\text{MH}]^+$

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



- A una solución de 4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (preparación 100, 0.58 g, 2.42 mmol) en DMF (30 ml) se adicionó N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 0.54 g, 1.61 mmol) y Cs₂CO₃ (2.62 g, 8.05 mmol), y la reacción se agitó a 90 °C bajo N₂ durante la noche. La reacción se extinguió con H₂O, se extrajo con EtOAc (100 ml x 2) y los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua salada, se secaron y evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para ofrecer el compuesto del título (0.3 g, 35%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.80 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.97 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.52 (s, 2H). LCMS *m/z* = 538.1 [MH]⁺

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

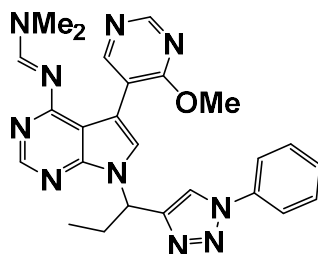


- Eta 1: Se adicionó SOCl₂ (976 mg, 8.4 mmol) por goteo a una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 104, 1.0 g, 4.2 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a rt por 3 h y se evaporó a sequedad

5 para ofrecer 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (1.1 g, sin purificar) como un aceite café, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS m/z = 253.2 [MH]⁺

Etapa 2: A una mezcla de N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 1.44 g, 4.28 mmol) en
10 DMF (30 ml) se adicionó Cs₂CO₃ (6.95 g, 21.4 mmol) y 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (1.1 g, 4.28 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C por 16 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre agua (50 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se
15 evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano de 0 a 10% en 20 minutos para ofrecer el compuesto del título como un sólido café (650 mg, 27% para 2 etapas). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.83 (t, 3H), 2.33 (q, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.96 (q, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.52 (s, 2 H). LCMS m/z =
20 556.2 [MH]⁺

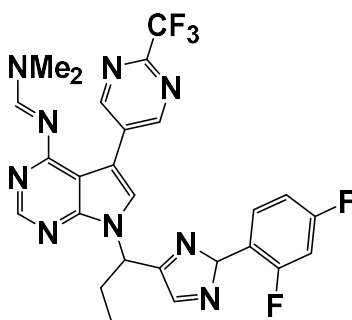
Preparación 6: N'-[5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilformimidamida



25 A una solución agitada de N'-[5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida (Preparación 19, 1 g, 3.36 mmol) y 4-(1-cloropropil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 119, 895 mg, 4.06 mmol) en DMF (20 ml) se adicionó Cs₂CO₃ (2.74 g, 8.41 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C por 5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, seguido
30 por agua salada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El

5 producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (3:97) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (1 g, 61.7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.67 (s 1H), 8.72 (d, 2H), 8.95 (s, 1H). LCMS
10 *m/z* = 482.8 [MH]⁺

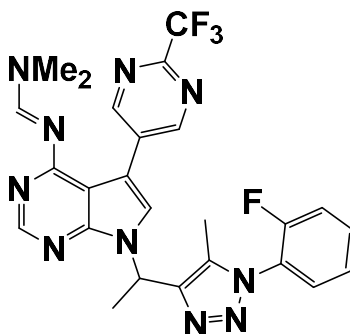
Preparación 7: N'-(7-(1-(2-(2,4-difluorofenil)-2H-imidazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida



Etapa 1: Se adicionó SOCl₂ (5 ml) por goteo a una solución de 1-(2-(2,4-
15 difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 137, 1.4 g, 5.88 mmol) en DCM (50 ml). La reacción se agitó a rt por 2 h y se evaporó a sequedad *in vacuo* para ofrecer 4-(1-cloropropil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol, que se utilizó directamente en la Etapa 2 (1.4 g, 92%).

Etapa 2: A una solución de N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-
20 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 1.22 g, 3.64 mmol) en DMF (50 ml) se adicionó 4-(1-cloropropil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol (Etapa 1, 1.4 g, 5.45 mmol) y Cs₂CO₃ (5.93 g, 18.2 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante la noche, se enfrió y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua salada, se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna
25 sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para ofrecer el compuesto del título (450 mg, 22%). LCMS *m/z* = 556.1 [MH]⁺

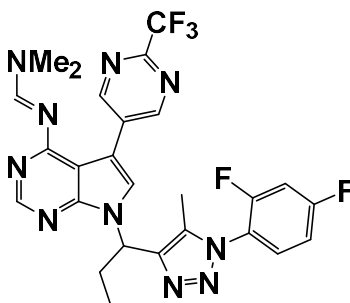
Preparación 8: N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



5

A una solución de N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)formimidamida (Preparación 17, 839 mg, 2.5 mmol) en DMF (30 ml) se adicionó Cs₂CO₃ (3.25 g, 10 mmol) y 4-(1-cloroetil)-1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 114, 600 mg, 2.5 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C por 16 h y la mezcla de reacción enfriada entonces se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua salada (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se trituró con pet. éter para ofrecer el compuesto del título como un sólido café (900 mg, 66%). LCMS *m/z* = 539.1 [MH⁺]

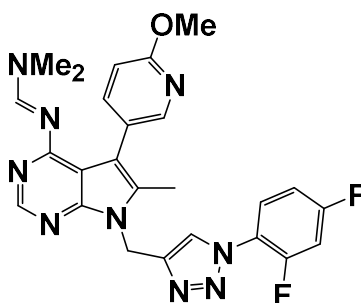
15 Preparación 9: N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución de 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 111, 2.2 g, 8.83 mmol) en DMF (80 ml) se adicionó N,N-dimetil-N'-(5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-il) formimidamida (Preparación 17, 2.96 g, 8.83 mmol) y Cs₂CO₃ (11.5 g, 35.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 5 h, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron (agua salada, 100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por combi-
flash eluyendo con EtOAc en pet. éter (20 a 80%) para ofrecer el compuesto del

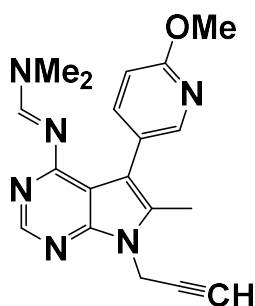
5 título como un sólido blancuzco (2.8 g, 55%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 0.87 (t, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 6.04 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.29 (s, 2H). LCMS *m/z* = 571 [MH]⁺

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



A una solución de N'-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7-(prop-2-inil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 11, 0.23 g, 0.66 mmol), en tolueno (20 ml), bajo N₂ se adicionó t-BuOH (5 ml), DIPEA (2 ml), 1-azido-2,4-difluorobenceno (0.26 g, 1.65 mmol) y CuI (76 mg, 0.40 mmol). La reacción se agitó a rt durante la noche, se adicionó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó, se lavó con agua salada, se secó y evaporó a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 9/1) para ofrecer el compuesto del título como un sólido (0.22 g, 66.2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.50 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.75-7.90 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.68 (s, 2H).

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

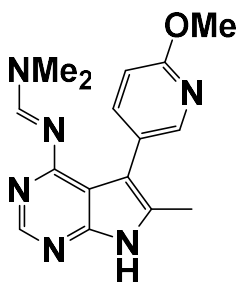


25

- 5 A una solución de N'-(5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 12, 0.42 g, 1.35 mmol) en DMF (25 ml) se adicionó NaH (60%, 81 mg, 2.03 mmol) en porciones y se agitó por 10 min. Se adicionó 3-bromoprop-1-ino (0.24 g, 2.03 mmol) y la reacción se agitó a rt durante la noche. La reacción se extinguió cuidadosamente con agua y se extrajo con EtOAc.
- 10 Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua salada, se secaron y evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH = 10/1) para ofrecer el compuesto del título (0.23 g, 48.9%) como un sólido gris.

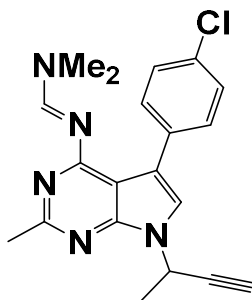
LCMS m/z = 349.2 $[MH]^+$

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



- Una solución de 5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
amina (Preparación 23, 0.45 g, 1.7 mmol) en DMF-DMA (30 ml) se agitó a 100 °C
20 por 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se diluyó con
solución de EtOAc y NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua salada, se secó y
evaporó a sequedad para ofrecer el compuesto del título (0.42 g, 79.6%) como un
sólido. LCMS m/z = 311.2 $[MH]^+$; RT [método HPLC A] = 1.183 min.

- Preparación 13: N'-[7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
25 4-il]-N,N-dimetilimidoformamida

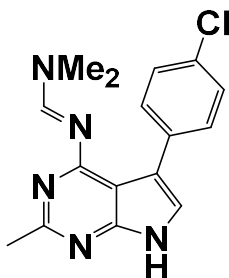


5

Se adicionó etóxido de sodio (66.4 mg, 0.96 mmol) a una solución helada de N'-[7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dimetilimidoformamida (Preparación 14, 200 mg, 0.637 mmol) en DMF anhidro (4 ml), y la mezcla se agitó por 30 min. Se adicionó 3-bromo-1-butino (0.134 ml, 1.27 mmol) por goteo y la reacción se agitó a rt por 18 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 100:0) para ofrecer el compuesto del título como un aceite.

15 LCMS *m/z* = 366.1 [MH]⁺

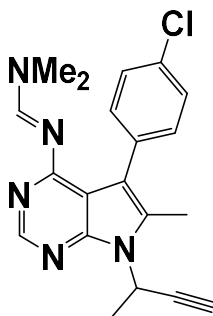
Preparación 14: N'-(5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida



Una solución de 5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 79, 300 mg, 1.16 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4.8 ml) se agitó a rt por una hora, y luego por 16 h más a 50 °C. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (350 mg, 96.2%). LCMS *m/z* = 314.1 [MH]⁺

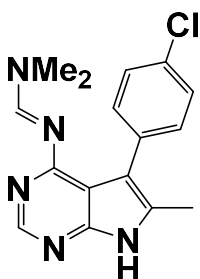
25

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



- A una solución agitada de N'-(5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 16, 50 mg, 0.16 mmol) en DMF (1.5 ml) se adicionó NaH (9.56 mg, 0.24 mmol) a 0 °C. Después de 15 min, se
10 adicionó 3-bromo-but-1-ino (0.022 ml, 0.24 mmol) y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, agua salada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por TLC preparativa al utilizar 50% de EtOAc:Hexano para proveer el compuesto del título
15 como un sólido blancuzco (30 mg, 51.5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.79 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 6.14 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H).

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

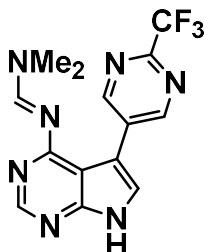


20

Se adicionó N,N-dimetilformamidimetilacetil (2.0 ml) a una 5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 24, 100.0 mg, 0.4 mmol) a 0 °C y se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, agua salada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó *in*

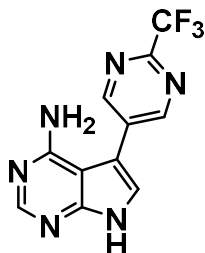
- 5 *vacuo* para ofrecer el compuesto del título como un sólido café claro (80.0 mg, 66%). LCMS m/z = 314.2 $[MH]^+$

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



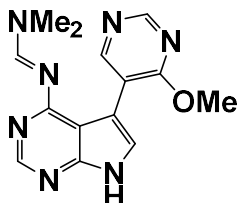
- 10 Una solución de 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
amina (Preparación 18, 24 g, 85.7 mmol) en DMF-DMA (300 ml) se calentó a 100 °C
por 3 h. La mezcla enfriada se concentró *in vacuo* y el producto sin purificar se
purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH =
20:1 para ofrecer el compuesto del título (25 g, 87%) como un sólido amarillo. ^1H
15 NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2.96 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (s, 1H),
8.86 (s, 1H), 9.52 (s, 2H). LCMS m/z = 336.1 $[MH]^+$

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



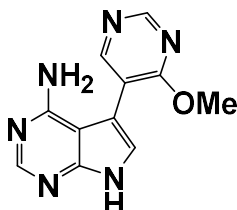
- A una solución de 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-
20 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 25, 38 g, 92.7 mmol) en DCM (200 ml)
se adicionó lentamente TFA (100 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a rt por 16 h. La
mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 8 al utilizar amoníaco acuoso.
La mezcla resultante se agitó por 16 h, y se filtró para ofrecer el compuesto del título
(24 g, 92%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6.53 (s, 2H),
25 7.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS m/z = 243.4, 245.2 $[MH]^+$

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



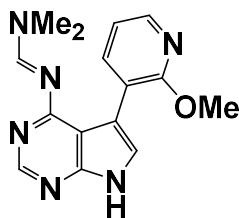
Una solución agitada de 5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
amina (Preparación 20, 3 g, 12.38 mmol) en DMF-DMA (45 ml) se calentó a 60 °C
10 por 12 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró *in vacuo* y el producto se lavó
con hexano para ofrecer el compuesto del título como un sólido gris (3 g, 81.5%). ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.48 (s, 1H),
8.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.98 (s, 1H). LCMS *m/z* =
298.1 [MH]⁺

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



A una solución agitada de 5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7-[[2-
(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 27, 32 g,
85.90 mmol) en DCM (300 ml) se adicionó TFA (131.5 ml, 1718.1 mmol) a 0 °C y la
20 reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, el
residuo se diluyó con MeOH y se adicionó amoníaco acuoso (150 ml). La solución
resultante se agitó a rt por 12 h y la mezcla de reacción entonces se concentró y
filtró. El sólido resultante se lavó con agua, seguido por 10% de MeOH:DCM y se
secó bajo vacío para ofrecer el compuesto del título como un sólido gris (18.2 g,
25 87.5%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.94 (s, 3H), 6.14 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H),
8.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). LCMS *m/z* = 243.2 [MH]⁺

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

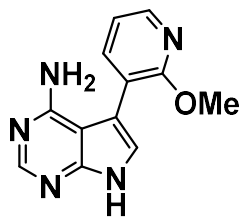


5

Una solución de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 22, 1 g, 4.145 mmol) en DMF-DMA (20 ml) se agitó a 60 °C por 6 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el sólido resultante se trituró con Et₂O para ofrecer el compuesto del título como un sólido café claro (900 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.74 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). LCMS *m/z* = 297.4 [MH]⁺

10

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

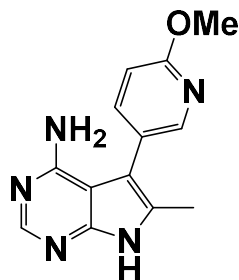


15

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (11 g, 84.5%) a partir de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 26, 20 g, 53.77 mmol) al seguir un procedimiento similar el descrito en la Preparación 190. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.87 (s, 3H), 5.91 (br s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 11.79 (s, 1H). LCMS *m/z* = 242.0 [MH]⁺

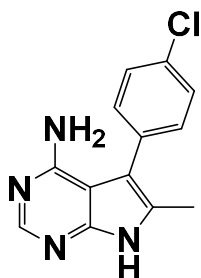
20

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



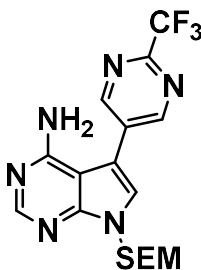
5 Una solución de 5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 28, 0.8 g, 2.1 mmol) en 25% de TFA en DCM (30 ml) se agitó a rt durante la noche. La mezcla se concentró y se adicionó solución de NaHCO₃ en exceso. La mezcla se extrajo con DCM y los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua salada, se secaron y evaporaron a
10 sequedad. El residuo se lavó con TBME para ofrecer el compuesto del título (0.45 g, 83.9%) como un sólido gris. LCMS m/z = 256.2 [MH]⁺

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



Se adicionó TFA (2.4 ml, 30.7 mmol) a una solución agitada de 5-(4-clorofenil)-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
15 (Preparación 29, 400 mg, 1.023 mmol) en DCM (10.0 ml) a 0 °C y se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se trató con NH₄OH (6 ml), y la mezcla se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* para
20 ofrecer el compuesto del título como un sólido café (200 mg, 75%). LCMS m/z = 259.0 [MH]⁺

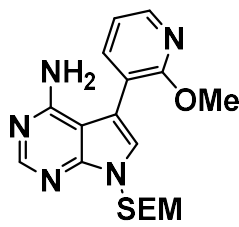
Preparación 25: 5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



25 A una solución de 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 43 g, 110 mmol), ácido 2-

5 (trifluorometil)pirimidin-5-il borónico (36.2 g, 132 mmol) en 1,4-dioxano (220 ml) a rt se adicionó K_2CO_3 (30 g, 217 mmol) en H_2O (40 ml) y $PdCl_2(dppf)$ (8.1 g, 11.1 mmol) bajo N_2 , y la reacción se agitó a 100 °C por 4 h. La reacción enfriada se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pet. éter:EtOAc (50:50)
10 para ofrecer el compuesto del título (38 g, 84%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 0.00 (s, 9H), 0.93 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 5.64 (s, 2H), 6.73 (br s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.13 (s, 2H). LCMS m/z = 411.1 $[MH]^+$

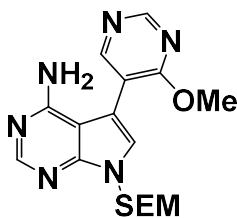
Preparación 26: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



15

A una solución agitada de 5-yodo-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 25 g, 64.05 mmol) en EtOH:agua (4:1, 750 ml) se adicionó ácido 2-metoxipiridin-3-il borónico (14.69 g, 96.08 mmol) seguido por Na_2CO_3 (27.15 g, 256.21 mmol), y la mezcla se desgasificó con Ar por 15 min. Se
20 adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (7.39 g, 6.4 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C por 3 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y la solución se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el compuesto del título (40 g, 79% para lote compuesto)
25 como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): -0.08 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.06 (br s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 8.15 (s, 1H). LCMS m/z = 372.4 $[MH]^+$

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

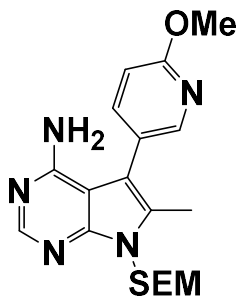


5

A una solución agitada de 5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 35 g, 89.68 mmol) en EtOH:agua (1.4 l, 4:1) se adicionó 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (25.4 g, 107.61 mmol) seguido por Na₂CO₃ (28.51 g, 269.0 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó con Ar por 15 min. Se adicionó Pd(PPh₃)₄ (10.36 g, 8.97 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C por 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetona:DCM (30:70) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (17.81 g, 53.4%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.07 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 6.34 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS *m/z* = 373.0 [MH]⁺

15

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



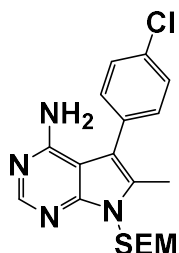
20

A una solución de 5-yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 34, 1.5 g, 3.7 mmol), en dioxano (60 ml), se adicionó ácido 6-metoxipiridin-3-ilbórico (0.85 g, 5.6 mmol), solución de NaHCO₃ (15 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0.21 g, 0.185 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua salada, se secaron y evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en

25

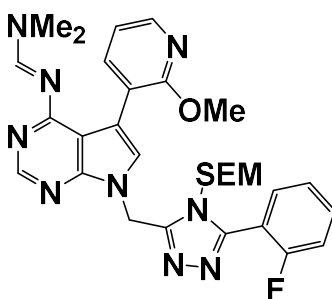
5 columna sobre gel de sílice (pet. éter:EtOAc = 3:1) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (0.8 g, 56.1%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.00 (s, 9H), 0.98 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.45-7.75 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). LCMS *m/z* = 256.2 [MH]⁺

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



A una solución desgasificada de 5-yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 34, 800 mg, 1.97 mmol), ácido 4-cloro fenil borónico (433.2 mg, 2.77 mmol) y Na₂CO₃ (838.8 mg, 7.92 mmol), en EtOH-agua (4:1, 20 ml) bajo N₂, se adicionó Pd(PPh₃)₄ (71.5 mg, 0.062 mmol) y la reacción se desgasificó con Ar por 15 min. La reacción se calentó a 90 °C por 5 h, se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc (2 x 30 ml). Los filtrados combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (20 a 25% de EtOAc en hexano) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo claro (400 mg, 51.98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): -0.09 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.80 (br s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H). LCMS *m/z* = 389.0 [MH]⁺

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

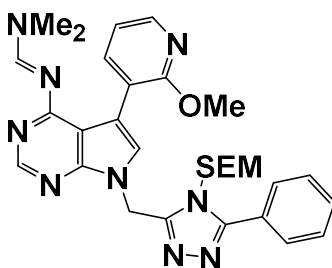


5

A una solución agitada de N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 21, 100 mg, 0.337 mmol), en DMF, se adicionó Cs₂CO₃ (220.02 mg, 0.675 mmol) seguido por 3-(clorometil)-5-(2-fluorofenil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 121, 172.6 mg, 0.506 mmol, como mezcla de isómeros), y la mezcla se agitó a rt por 16 h. La reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua, agua salada, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo pegajoso (160 mg, 78%, mezcla de dos isómeros). La mezcla de isómeros se utilizó sin purificación posterior. LCMS *m/z* = 602 [MH]⁺

15

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



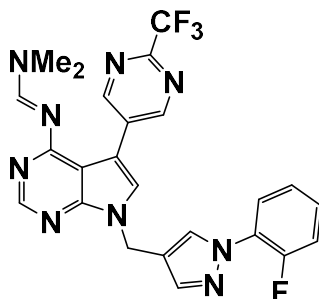
20

El compuesto del título se preparó (140 mg, 71%) como mezcla de isómeros en forma análoga a la Preparación 30 al utilizar 3-(clorometil)-5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 122, 163.5 mg, 0.506 mmol) y N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 21, 100 mg, 0.337 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): -0.09 (s, 6H), 0.79 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.41-

25

- 5 7.46 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.05 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).
LCMS m/z = 584.2 $[MH]^+$

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



- 10 Una mezcla de 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 57, 160 mg, 0.352 mmol) en DMF-DMA (8 ml) se agitó a 90 °C por 0.5 h. La mezcla se concentró para ofrecer el producto sin purificar que se purificó por combi-flash en una columna de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0% a 5%) para ofrecer el compuesto del
- 15 título como un sólido naranja (110 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): -0.09 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.80 (br s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H). LCMS m/z = 510.1 $[MH]^+$

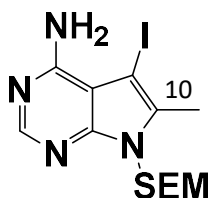
Preparación 33: 5-yodo-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- 20 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 72, 40 g, 97.8 mmol) en dioxano:MeOH (110 ml, 5:1) se adicionó $NH_4OH_{(ac)}$ (570 ml) y la suspensión resultante se agitó en un autoclave a 70 °C por 2 h, y luego a 90 °C por 16 h. La mezcla de reacción enfriada
- 25 se diluyó con DCM, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua salada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo*. El producto sin purificar se trituro con dietil éter y se secó bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (32 g, 83.84%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.09 (s,

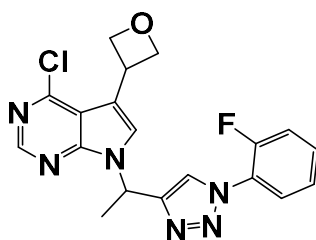
5 9H), 0.82 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).
LCMS m/z = 391.0 $[MH]^+$

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



Se adicionó NH_4OH a una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-6-metil-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 73, 1 g, 2.36 mmol),
15 en dioxano (25.0 ml) (75 ml), y se calentó a 120 °C por 16 h. La reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se lavó con agua, agua salada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (400 mg, 42.11%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): -0.10 (s, 9H), 0.82 (t,
20 2H), 2.38 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.58 (br s, 2H), 8.09 (s, 1H). LCMS m/z = 405.2 $[MH]^+$

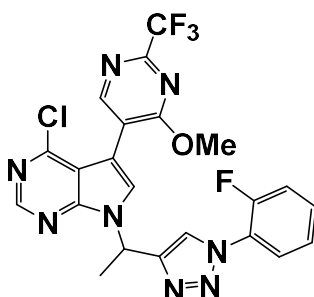
Preparación 35: 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



25 Ácido (4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)borónico (Preparación 61, 340 mg, 0.88 mmol), Nil en polvo (40 mg, 0.12 mmol) y *trans*-2-aminociclohexanol (20 mg, 0.12 mmol) se suspendieron en iPrOH anhidro (1.25 ml) y DMSO (1.75 ml). Se adicionó NaHMDS (1 M en THF, 0.97 ml, 0.97 mmol), la suspensión se desgasificó bajo N_2 , se adicionó yodo-oxetano (70
30 μ l, 0.79 mmol) en iPrOH anhidro (0.5 ml) y la reacción se calentó a 80 °C por 30 min bajo radiación de microondas. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc, las capas

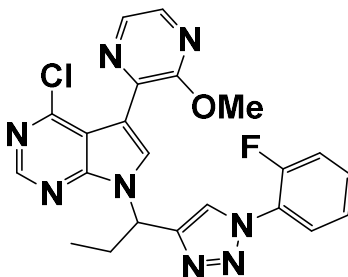
5 se separaron, la acuosa se extrajo con EtOAc y los componentes orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El aceite amarillo sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (50:50 a 100:0) para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo (77.4 mg, 14%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.98 (d, 3H), 4.50-4.60 (m, 3H), 5.04 (m, 2H), 6.38 (q, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.70 (s, 2H). LCMS m/z = 399.0 $[\text{MH}]^+$

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



15 Una suspensión de ácido (4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)borónico (Preparación 61, 35 mg, 0.074 mmol), 5-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina (Preparación 141, 19 mg, 0.074 mmol) y Na_2CO_3 (32 mg, 0.3 mmol), en EtOH (4.5 ml) y H_2O (0.5 ml), se desgasificó con N_2 . Se adicionó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8 mg) y la reacción se agitó a $\sim 90^\circ\text{C}$ por 2 h. Los
20 solventes se volatizaron bajo una corriente de N_2 , el residuo se dividió entre agua y EtOAc, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título en rendimiento cuantitativo. El producto se utilizó sin purificación posterior. LCMS m/z = 519.0 $[\text{MH}]^+$

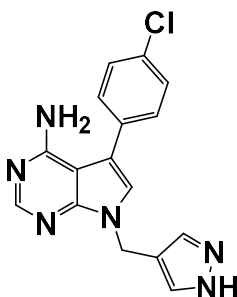
25 Preparación 37: 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



5

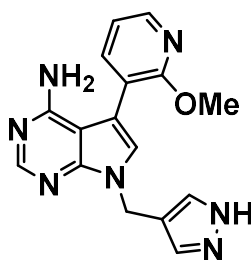
Una suspensión de 4-cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (Preparación 63, 827 mg, 1.71 mmol), 2-cloro-3-metoxipirazina (521 mg, 3.61 mmol) y Na₂CO₃ (726 mg, 6.85 mmol), en EtOH (9 ml) y H₂O (1.5 ml), se desgasificó bajo N₂. Se
 10 adicionó Pd(PPh₃)₄ (198 mg, 0.17 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C. La reacción enfriada se dividió entre agua y EtOAc, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para ofrecer un aceite amarillo. Este se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:DCM (40:60 a 100:0)
 15 para ofrecer el compuesto del título como una espuma blancuzca (370 mg, 46.6%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS *m/z* = 465.1 [MH]⁺

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



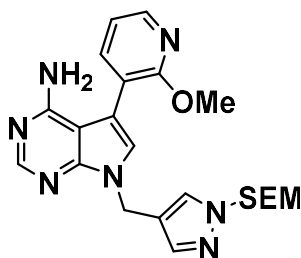
A una solución de 5-(4-clorofenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 5.43 g, 22.2 mmol) en DMF (120 ml) se adicionó Cs₂CO₃ (14.5 g, 44.4 mmol) y clorhidrato de 4-(clorometil)-1H-pirazol (5.1 g, 33.3 mmol), y la
 25 reacción se calentó a 60 °C por 12 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua, se

- 5 extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua salada y se secó (Na₂SO₄). El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (15:1) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (1.1 g, 15%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.24 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.40-7.76 (m, 7H), 8.19 (s, 1H), 12.81 (s, 1H). LCMS *m/z* = 325.2 [MH]⁺
- 10 Preparación 39: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



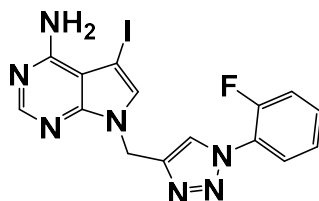
- A una solución agitada de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 40, 22 g, 48.78 mmol) en DCM (300 ml) se adicionó TFA (37.35 ml, 487.8 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con agua fría. Se adicionó amoníaco acuoso y la solución se agitó a rt por 24 h. La mezcla resultante se filtró, el sólido se lavó con agua, luego dietil éter y se secó bajo vacío. El sólido se suspendió en DCM/MeOH y se purificó
- 15 al hacerse pasar a través de un lecho de alúmina neutra para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (10 g, 67.7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.85 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.98 (br s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43-7.77 (m, 3H), 8.16 (s, 2H), 12.76 (s, 1H). LCMS *m/z* = 323 [MH]⁺
- 20

- Preparación 40: 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
- 25



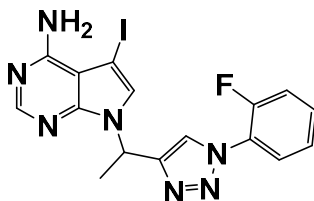
5 A una solución agitada de 5-yodo-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 74, 35 g, 74.4 mmol), en EtOH:agua (4:1, 875 ml), se adicionó ácido 2-metoxipiridin-3-il borónico (17.07 g, 111.61 mmol) seguido por Na₂CO₃ (31.54 g, 297.62 mmol), y la mezcla se
 10 desgasificó con Ar por 15 min. Se adicionó Pd(PPh₃)₄ (8.59 g, 7.44 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C por 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, la solución se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el compuesto del título (22 g, 65.5%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): -
 15 0.12 (s, 9H), 0.78 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.00 (br s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 2H). LCMS *m/z* = 452.0 [MH]⁺

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



20 Una mezcla de 5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 85, 60 g, 0.201 mol), CuI (21.08 g, 0.11 mol), DIPEA (347.4 ml, 2.01 mol) y 1-azido-2-fluorobenceno (56.92 g, 0.362 mol), en tolueno (1.9 l) y t-BuOH (480 ml), se agitó a rt por 16 h. La reacción se diluyó con hexano (500 ml) y la
 25 mezcla se filtró bajo presión reducida. El sólido resultante se suspendió en NH₃ metanólico saturado:DCM (1:5, 2 l) y se filtró a través de Celite® lavando por completo con NH₃ metanólico saturado:DCM (1:5, 5 x 500 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con dietil éter (200 ml), se filtró y secó para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo claro (40 g, 45.9%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.50 (s, 2H), 6.64 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). LCMS *m/z* = 436.0 [MH]⁺
 30

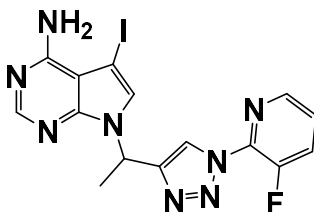
Preparación 42: 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



5

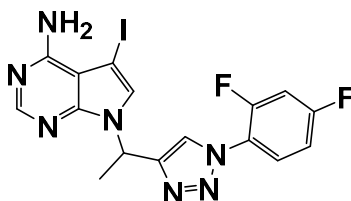
A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-yl)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-
 amina (Preparación 86, 19 g, 60.88 mmol), en tolueno (37.5 ml), se adicionó t-BuOH
 (12.5 ml), CuI (5.80 g, 30.44 mmol) y DIPEA (99.75 ml, 547.88 mmol) a rt. La mezcla
 se enfrió a 0 °C, se adicionó 1-azido-2-fluoro-benceno (14.39 g, 103.49 mmol) y la
 10 reacción se agitó por 16 h a rt. La mezcla se filtró, el sólido resultante se suspendió
 en THF caliente, y la mezcla se filtró para ofrecer el material sin purificar. Este
 material se lavó con Et₂O y se secó *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título
 como un sólido café (22.2 g, 81.17%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.87 (d, 3H),
 6.21-6.26 (m, 1H), 6.62-6.76 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.80-7.84
 15 (m, 1H), 8.17-8.29 (m, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS *m/z* = 450.0 [MH]⁺

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



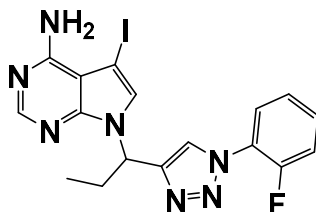
A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-yl)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-
 20 amina (Preparación 86, 700 mg, 2.24 mmol), en una mezcla de tolueno:tBuOH (3:1)
 (70 ml), se adicionó 2-azido-3-fluoropiridina (Preparación 144, 624.16 mg, 4.49
 mmol), DIPEA (4.02 ml, 22.44 mmol) y CuI (235 mg, 1.23 mmol) sucesivamente a 0
 °C bajo N₂, y la reacción se agitó a rt por 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se
 lavó con agua, seguido por agua salada. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se
 25 concentró *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en
 columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (4:96) para ofrecer el compuesto
 del título como un sólido blancuzco (250 mg, 24.75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-
 d₆): 1.88 (d, 3H), 6.22-6.27 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H),
 8.13-8.17 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 450.8 [MH]⁺

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



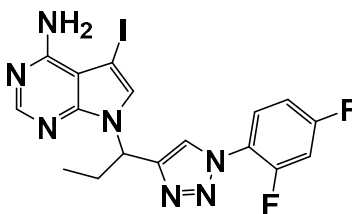
- El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (2.7 g, 72%) a partir de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 86) y 1-azido-2,4-difluorobenceno al seguir un procedimiento análogo al descrito en la preparación 43. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.89 (d, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.70-6.90 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS *m/z* = 468.0 [MH]⁺

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



- Se adicionó DIPEA (15 ml, 82.8 mmol) y CuI (876 mg, 4.6 mmol) a una solución de 5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 87, 3 g, 9.2 mmol) en tolueno:t-BuOH (100 ml, 4:1) a 0 °C, seguido por 1-azido-2-fluorobenceno (2.2 g, 16.06 mmol), y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla se filtró, lavando por completo con éter:hexano (1:4) y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un sólido café claro (3 g, 96.15%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.80 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). LCMS *m/z* = 463.9 [MH]⁺

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



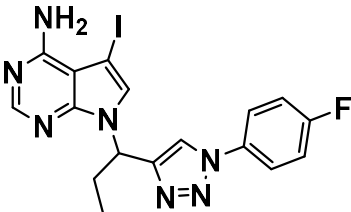
5

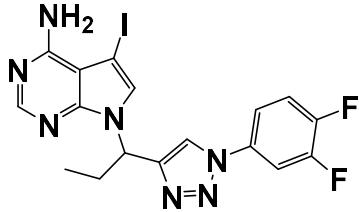
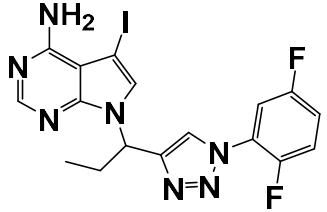
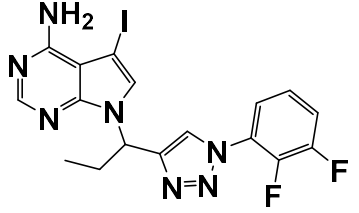
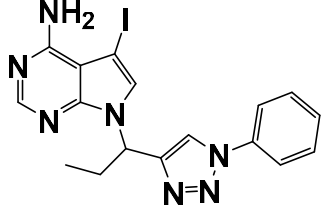
A una solución de 5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 87, 70 g, 214.85 mmol) en tolueno (200 ml) se adicionó 1-azido-2,4-difluorobenceno (50 g, 322.25 mmol), CuI (24.55 g, 128.9 mmol), DIPEA (177.5 ml, 1.07 mol) y t-BuOH (750 ml), adicionados bajo N₂, y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla se filtró, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyendo con DCM:MeOH = 20:1) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (70 g, 67.8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.67 (d, 1H). LCMS *m/z* = 482.0 [MH]⁺

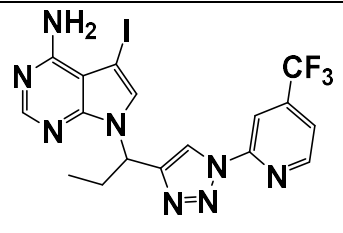
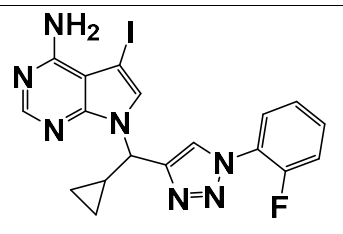
15

Preparaciones 47 a 53

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

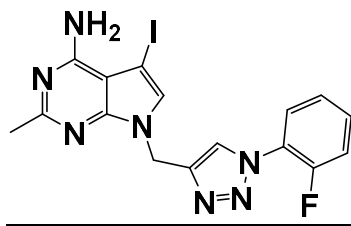
Preparación Núm.	Estructura/Nombre	Datos analíticos
47	 7-{1-[1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.78 (t, 3H), 2.25-2.33 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.9 [MH] ⁺

48	 7-{1-[1-(3,4-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.90 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 482.0 [MH] ⁺
49	 7-{1-[1-(2,5-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 482.1 [MH] ⁺
50	 7-{1-[1-(2,3-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 482.1 [MH] ⁺
51	 5-iodo-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine	LCMS <i>m/z</i> = 446.1 [MH] ⁺

52	 5-yodo-7-(1-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}propil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.81 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 514.8 [MH] ⁺
53	 7-{ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 0.38 (m, 1H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 475.8 [MH] ⁺

5

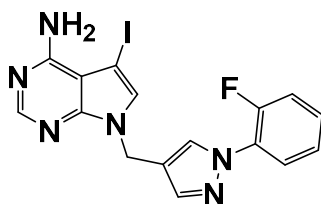
Preparación 54: 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-2-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina



10 A una solución de 5-yodo-2-metil-7-prop-2-inil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (Preparación 89, 3.8 g, 12.18 mmol), en tolueno:t-BuOH (60 ml, 4:1), se adicionó DIPEA (16.84 ml, 97.45 mmol), yoduro de cobre (1.16 g, 6.09 mmol) y 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 2.87 g, 20.71 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* y se adicionó agua, seguido por solución de hidróxido de

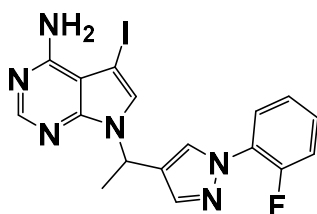
5 amonio, y la mezcla resultante se agitó por 30 min y se filtró (el proceso se repitió hasta que el filtrado fuera incoloro). El sólido se lavó con 5% de EtOAc en hexano y se secó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (0.5% de MeOH en DCM) para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (3.35 g, 61.4%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.56 (s, 3H), 5.51 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 3H), 7.93 (t, 1H), 8.08 (d, 1H). LCMS *m/z* = 450.0 [MH]⁺

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



Una mezcla de 4-cloro-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 67, 20 g, 44.2 mmol) y NH₄OH (100 ml), en 1,4-dioxano (50 ml), se agitó a 100 °C en un autoclave por 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt, los sólidos se retiraron por filtración, los cuales se lavaron con agua para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (17 g, 89%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.27 (s, 2H), 6.63 (br s, 2H), 7.31-7.48 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). LCMS *m/z* = 434.9 [MH]⁺

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

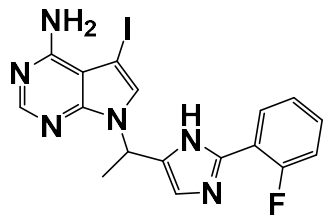


En un tubo sellado, una solución de 4-cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 69, 0.5 g, 1.07 mmol), en dioxano (10 ml) y NH₃•H₂O (30 ml), se agitó a 100 °C por 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se recolectó, se lavó con agua salada, y se secó y evaporó *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título (360 mg, 75%). ¹H

- 5 NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.81 (d, 3H), 6.04 (q, 1H), 6.50-6.75 (br s, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H). LCMS m/z = 449.1 $[MH]^+$

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

10



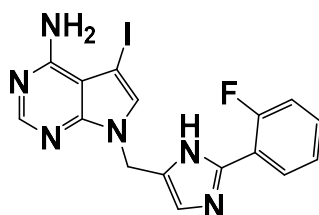
15

20

La siguiente reacción se llevó a cabo 4 veces en paralelo. A una solución agitada de 4-cloro-7-(1-(2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 70, 2 g, 4.277 mmol), en 1,4-dioxano (35 ml), se adicionó NH_3 ac. (75 ml) en un tubo sellado, y la suspensión resultante se calentó a 130 °C por 16 h. La reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se disolvió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua, agua salada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para ofrecer una muestra impura del compuesto del título como un sólido café (2.02 g). Los productos de la totalidad de las cuatro reacciones se combinaron y purificaron por cromatografía instantánea para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (4.8 g, 62.6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.74 9d, 3H), 5.98 (q, 1H), 6.59 (br s, 2H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.94 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.19 (s, 1H). LCMS m/z = 449 $[MH]^+$

25

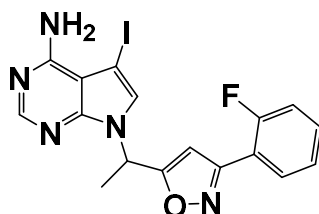
Preparación 58: 7-((2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se adicionó NH_4OH (75.0 ml) a una solución agitada de 4-cloro-7-[2-(2-fluorofenil)-3H-imidazol-4-ilmetil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 68, 8 g,

5 17.63 mmol), en dioxano (25.0 ml), y la reacción se calentó por 16 h a 120 °C. La
mezcla de reacción se evaporó a sequedad *in vacuo*, y el residuo se extrajo con
EtOAc (3 x 100 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua,
luego agua salada, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El
10 residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el
compuesto del título como un sólido blancuzco (4 g, 52%). ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆): 2.14 (s, 2H), 6.60 (br s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.40 (m,
1H), 7.50 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.14 (s, 1H). LCMS *m/z* = 435 [MH]⁺

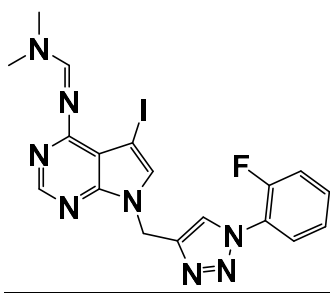
Preparación 59: 7-(1-(3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-amina



15

A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-
amina (Preparación 85, 15 g, 48.06 mmol) y 2-fluoro-N-hidroxibencimidoil cloruro
(Preparación 130, 12.51 g, 72.09 mmol), en tolueno (600 ml), se adicionó Et₃N
(11.32 ml, 81.70 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Los
20 sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad, y el residuo se
purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 50% de
EtOAc:hexano para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (11 g,
51%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.90 (d, 3H), 6.24 (q, 1H), 6.69 (br s, 2H), 6.89
(s, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.13 (s, 1H).
25 LCMS *m/z* = 450 [MH]⁺

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

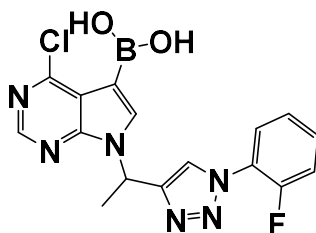


5

Una solución de 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41, 1.0 g, 2.99 mmol), en DMF-DMA (15 ml), se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título (1.1 g, 98%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.20 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H). LCMS *m/z* = 491 [MH]⁺

10

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

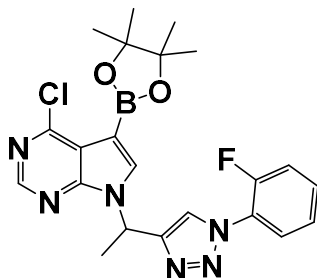


15

Se adicionó peryodato de sodio (2.24 g, 10.5 mmol) a 4-cloro-7-{1-[1[(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (Preparación 62, 2.46 g, 5.25 mmol), en THF (30 ml) y agua (40 ml), y la reacción se agitó a rt por 18 h. La mezcla se acidificó a pH 2 al utilizar HCl 1 N, luego se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x). Los componentes orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc (0:100 a 5:95) para ofrecer el compuesto del título como una espuma blancuzca (741 mg, 36.6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.98 (d, 3H), 4.08 (br s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS *m/z* = 386.9 [MH]⁺

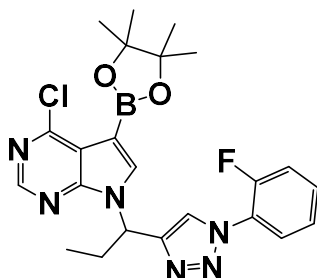
25

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



Se adicionó una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en THF (9.2 ml, 1 M, 9.2 mmol) a una suspensión de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 65, 3.44 g, 7.3 mmol), Et₃N (1.3 ml, 9.2 mmol), Pd₂(dba)₃ (400 mg, 0.37 mmol) y XPhos (361 mg, 0.73 mmol), en dioxano (37 ml), y la reacción se agitó a 75 °C por 18 h. La reacción enfriada se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite®, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El aceite naranja oscuro sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 80:20) para ofrecer el compuesto del título como una espuma amarilla (2.46 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.26 (s, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.39 (2xs, 6H), 2.10 (d, 3H), 6.43 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 3H), 8.76 (s, 1H). LCMS *m/z* = 469.1 [MH]⁺

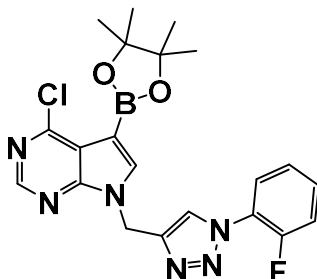
- 20 Preparación 63: 4-cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



El compuesto del título se obtuvo (827 mg, 69%) a partir de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 66) al seguir un procedimiento análogo al descrito en la preparación 62. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 1.32 (s, 12H), 2.48 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.45 (m,

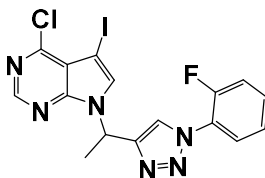
- 5 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS $m/z = 483.1$ [MH]⁺

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



- 10 A una solución agitada de 4-cloro-7-[1-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 95, 2.5 g, 5.507 mmol), en dioxano desgasificado (50 ml), se adicionó X-Phos (449 mg, 0.551 mmol), Pd₂(dba)₃ (226 mg, 0.275 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (22.03 ml, 22.03 mmol, sol 1 M en THF), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 m. Se
- 15 adicionó Et₃N (3.07 ml, 22.026 mmol) y se agitó a 75 °C por 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (100% de DCM) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2.2 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (s, 12H), 5.65 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.87-7.90
- 20 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.66 (s, 1H). LCMS $m/z = 455.0$ [MH]⁺

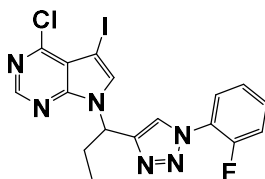
Preparación 65: 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



- 25 Se suspendió 7-(but-3-in-2-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 91, 3.0 g, 9.0 mmol) en tolueno (40 ml) y tBuOH (10 ml) bajo N₂, se adicionó 1-azido-2-fluorobenceno (1.96 g, 13.6 mmol), CuI (0.95 mg, 5.0 mmol) y base de Hünig (16 ml, 90 mmol), y la reacción se agitó a rt por 18 h. La reacción se

5 dividió entre EtOAc y agua, la mezcla se filtró a través de Celite® y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El sólido café claro se trituró con Et₂O para retirar la azida residual. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:DCM
10 (0:100 a 10:90) para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3.44 g, 81.7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.98 (d, 3H), 6.35 (q, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.70 (m, 2H). LCMS *m/z* = 469.1 [MH]⁺

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



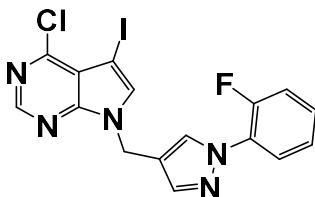
Etapa 1: Se adicionó 2-fluorofenil azida (2.26 g, 16.5 mmol), yoduro de cobre (1.25 g, 6.5 mmol) y base de Hunig (10 eq., 118 mmol, 21 ml) a una solución de 1-pentin-3-ol (1 g, 12 mmol) en tolueno (40 ml) y tBuOH (10 ml) bajo N₂. La
20 suspensión se agitó durante la noche a rt. La reacción se concentró *in vacuo* y se dividió entre EtOAc y 15% de NH₄OH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los componentes orgánicos combinados se agitaron vigorosamente con 15% de NH₄OH (2x) hasta que la solución fuera esencialmente incolora. Los componentes orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se
25 purificó al utilizar el cartucho instantáneo Biotage 50g, eluyendo con 50 a 80 a 100% de EtOAc/gradiente de heptano para ofrecer 1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (2.29 g, 86.3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.05 (t, 3H), 1.90-2.20 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 8.10 (s, 1H). LCMS *m/z* = 222.2 [MH]⁺

30 Etapa 2: Se disolvió 1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (Etapa 1, 1 g, 4.5 mmol) en DCM (24 ml). Se adicionó SOCl₂ (5.0 ml, 67.8 mmol) lentamente y la reacción se agitó a rt por 2.5 h. La mezcla de reacción se evaporó a

5 sequedad *in vacuo* y el aceite café resultante se sometió a un proceso azeotrópico
unas cuantas veces con tolueno para retirar las últimas trazas de SOCl_2 para ofrecer
4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (1.1 g, 100%), que se utilizó sin
purificación posterior. LCMS m/z = 242.1 $[\text{MH}]^+$

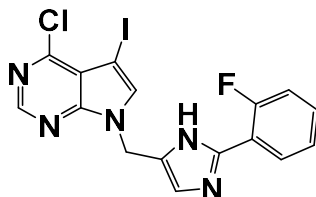
Etapa 3: Se disolvió 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación
10 71, 898 mg, 3.21 mmol) en DMF (20 ml), se adicionó Cs_2CO_3 (2.09 g, 6.43 mmol) y
la reacción se agitó por 30 min a rt y luego se enfrió en un baño maría de hielo. Se
adicionó 4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol (Etapa 2, 1.54 g, 6.43
mmol) en DMF (7 ml) por goteo, la reacción se dejó calentar a rt y luego se agitó a
50 °C por 24 h. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc y las capas se separaron.
15 La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida y el aceite residual se purificó
por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:heptano (10:90
a 50:50) para ofrecer el compuesto del título (1.24 g, 44%). ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3): 0.95 (t, 3H), 2.42-2.60 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.45 (m,
1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS m/z = 483.0 $[\text{MH}]^+$

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



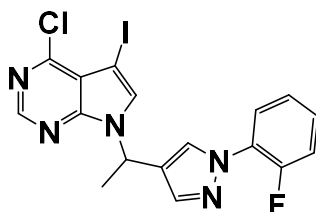
A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71,
20 g, 71.7 mmol), en DMF (200 ml), se adicionó K_2CO_3 (49.5 g, 358.5 mmol), y la
25 mezcla se agitó por 10 min a rt antes de adicionar 4-(clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-
pirazol (Preparación 98, 20 g, 95.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C por
6 h, se filtró y concentró bajo presión reducida para ofrecer un producto sin purificar
que se lavó con EtOAc y agua para ofrecer el compuesto del título (20 g, 62.5%)
como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 5.41 (s, 2H), 7.20-7.32 (m, 3H),
30 7.42 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS m/z =
453.9 $[\text{MH}]^+$

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



Se adicionó carbonato de cesio (42.43 g, 130.55 mmol) a una solución agitada de 5-clorometil-2-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol (Preparación 108, 11 g, 52.22 mmol), en DMF (100 ml) a 0 °C, seguido por 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 14.6 g, 52.22 mmol) en DMF (50 ml) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a rt por 16 h, y se diluyó con EtOAc. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con H₂O, agua salada, y se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (8 g, 33.77%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 5.48 (s, 2H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS *m/z* = 453.8 [MH]⁺

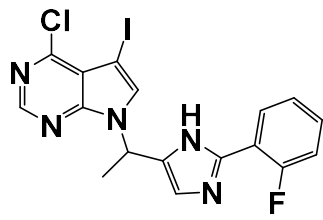
20 Preparación 69: 4-cloro-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



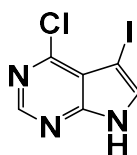
A una solución de 4-(1-cloroetil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (WO2013/071232 compuesto 32, 2.17 g, 9.7 mmol), en DMF (50 ml), se adicionó 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 2.46 g, 8.8 mmol) y Cs₂CO₃ (14.3 g, 44.0 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C por 18 h. Después de enfriar, se adicionó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Los extractos orgánicos se recolectaron, se lavaron con agua salada, se secaron y evaporaron para ofrecer un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (pet. éter/EtOAc = 1/9) para ofrecer el compuesto del título (0.5 g, 12%). ¹H NMR (400

- 5 MHz, DMSO-d₆): 1.89 (d, 3H), 6.20 (q, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.72 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS m/z = 468.0 [MH]⁺

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



- 10 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 5 g, 17.89 mmol), en THF (150 ml), se adicionó DIAD (3.90 ml, 19.68 mmol) seguido por PPh₃ (5.25 g, 20.038 mmol) a 0 °C, y se agitó a 0 °C por 10 min. A esta mezcla se adicionó una solución de 1-(2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 135, 3.68 mg, 17.89 mmol), en THF (100 ml) a 0 °C, y la
- 15 mezcla de reacción se agitó a rt por 16 h. La reacción se extinguió con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, agua salada, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en 20% de EtOAc:Hexano para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (4 g, 48%). LCMS m/z = 468.8 [MH]⁺
- 20 Preparación 71: 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



- Una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 g, 3255.84 mmol) y NIS (805.74 g, 3581.43 mmol), en DMF (3.3 l), se agitó a rt por 3 h. La mezcla se vertió en agua helada (20 l) y el sólido resultante se filtró, se lavó con solución de tiosulfato de sodio saturado (4 x 2.5 l), agua (4 x 2.5 l), y se secó bajo vacío para
- 25 ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (780 g, 85.8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H). LCMS m/z = 279.6 [MH]⁺

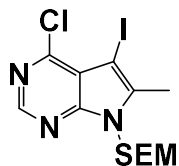
Preparación 72: 4-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



5

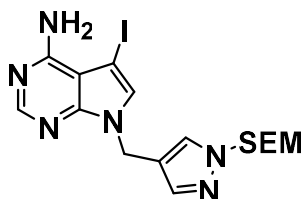
Se adicionó NaH (60%, 15.74 g, 393.60 mmol) en porciones a una solución enfriada en hielo de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 100 g, 357.82 mmol), en THF (2.5 l), y la suspensión resultante se agitó a 0 °C por 1 h. Se adicionó SEM-Cl (69.81 ml, 393.60 mmol) por goteo y la reacción se agitó a rt por 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió con solución de agua salada, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua salada, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexano (7:93) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (85 g, 58.0%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.10 (s, 9H), 0.82 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS *m/z* = 410.0 [MH]⁺

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



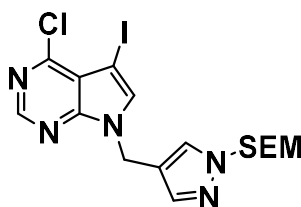
A una solución de 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 72, 43 g, 105.68 mmol), en THF (500 ml), se adicionó LDA (79.26 ml, 158.52 mmol) a -78 °C bajo N₂. La mezcla se agitó a -20 °C por 2 h, se reenfrío a -78 °C y se adicionó Mel (8 ml, 126.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h. La reacción se extinguió con solución de NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), agua salada (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (pet. éter/EtOAc 10:1) para proveer el compuesto del título como un sólido amarillo (10 g, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.11 (s, 9H), 0.83 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 5.70 (s, 2H), 8.62 (s, 1H). LCMS *m/z* = 424, 426 [MH]⁺

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



A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 75, 5 g, 10.2 mmol), en
10 dioxano (30 ml), se adicionó NH₄OH (100 ml) y la reacción se agitó a 120 °C en un tubo sellado por 16 h. La reacción enfriada se diluyó con agua helada, el sólido resultante se purificó por filtración, se lavó con agua, luego hexano, y se secó bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título (12 g, 83.3% para lote compuesto) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.10 (s, 9H),
15 0.76 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.58 (br s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

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

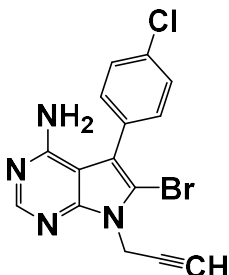


20

Se adicionó NaH (60% en aceite, 3.4 g, 85.87 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 20 g, 71.56 mmol) en DMF (400 ml), seguido por 4-(clorometil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (26.49 g, 107.34 mmol), y la reacción se agitó a rt por 12 h. La mezcla de reacción
25 se diluyó con agua y EtOAc (250 ml cada uno), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, seguido por solución de agua salada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el compuesto del título (15.2 g, 43.3%) como una goma incolora. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.11 (s, 9H), 0.73 (m, 2H), 3.43

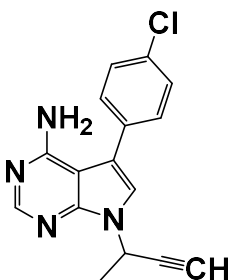
- 5 (t, 2H), 5.32 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS m/z = 489.6 $[MH]^+$

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



- 10 Se adicionó bromuro de propargilo (73.8 mg, 0.5 mmol) a una solución de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 78, 107 mg, 0.331 mmol) en DMF (6 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se adicionó NaOEt (27 mg, 0.4 mmol) y la reacción se agitó a rt por 18 h. La reacción se diluyó con NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se
- 15 lavaron con sol al 20% de LiCl, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (0:100 a 100:0) para ofrecer el compuesto del título como un sólido beige (67 mg, 55.9%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.98 (s, 1H), 5.04 (br s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 4H), 8.36 (s, 1H). LCMS m/z = 363.0 $[MH]^+$

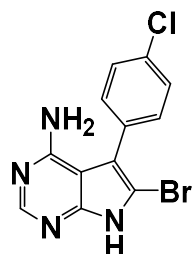
- 20 Preparación 77: 7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



- A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 86, 5 g, 16.02 mmol) en EtOH:agua (125 ml, 9:1) se adicionó ácido 4-clorofenilborónico (3.50 g, 22.43 mmol), seguido por Na₂CO₃ (6.79 g, 64.08
- 25 mmol), y la mezcla de reacción resultante se desgasificó con Ar_(g) por 15 min. Se adicionó Pd(PPh₃)₄ (1.11 g, 0.96 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C por 5 h. La

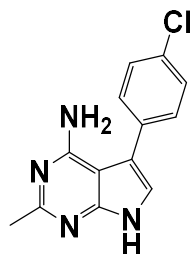
5 mezcla enfriada se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM, y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y concentraron *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano (50:50) para
10 ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.7 g, 56.84%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.70 (d, 3H), 3.62 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.48-7.53 (m, 5H), 8.17 (s, 1H). LCMS m/z = 297.0 $[\text{MH}]^+$

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



Una mezcla de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-
15 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 82, 150 mg, 0.331 mmol) y TBAF (343 mg, 1.24 mmol), en THF (3.3 ml), se calentó a 70 °C por 18 h. Se adicionó HCl 1 M (2 ml) y agua (2 ml), y la mezcla enfriada entonces se alcalinizó por la adición de NaHCO_3 sat. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para
20 ofrecer el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación posterior. LCMS m/z = 324.9 $[\text{MH}]^+$

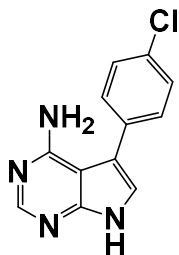
Preparación 79: 5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una solución de 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-
25 pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 81, 500 mg, 1.28 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a rt por 30 min. La solución se diluyó con heptano y se concentró *in vacuo* para retirar el TFA. El residuo se disolvió en MeCN (12 ml), se adicionó NH_4OH

5 acuoso al 35% (~6 ml) para ajustar el pH a ~10, la mezcla se diluyó con MeCN adicional y agua, y el sólido resultante se purificó por filtración y se secó bajo vacío para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco, el cual se utilizó sin purificación posterior. LCMS m/z = 289.0 [MNa]⁺

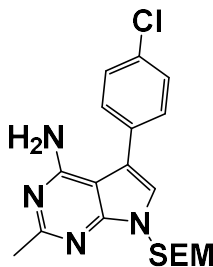
Preparación 80: 5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



10

Se adicionó TFA (73.52 ml, 960.13 mmol) a una solución agitada helada de 5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 83, 18 g, 48.0 mmol) en DCM (180 ml), y la suspensión resultante se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó con
15 MeOH (80 ml) y se trató con EDA (57.75 ml, 480.06 mmol), y la solución se agitó por 16 h. La mezcla de reacción se concentró y filtró, el sólido resultante se lavó con agua y se secó bajo vacío para ofrecer el compuesto del título como un sólido blanco (10 g, 85.11%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 6.06 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H). LCMS m/z = 245.0 [MH]⁺

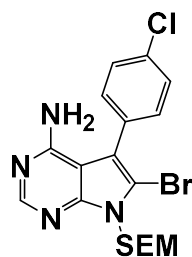
20 Preparación 81: 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



Se suspendió 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 84, 1.1 g, 2.60 mmol) en NH₄OH (3 ml) y
25 dioxano (1 ml), y la reacción se calentó a 130 °C bajo radiación de microondas por 60 min. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se suspendió en agua y se

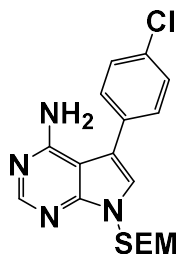
5 agitó por 1 h. La mezcla se filtró y secó para ofrecer un sólido café. Una mezcla de este sólido (680 mg, 1.68 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (312 mg, 1.93 mmol) y Na_2CO_3 (713 mg, 6.73 mmol) se suspendió en EtOH (9 ml) y agua (1 ml), y se desgasificó por 5 min. Se adicionó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97.1 mg, 0.084 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C por 18 h. La reacción enfriada se diluyó con agua, se extrajo con
10 EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua salada y se secó (MgSO_4), se filtró y concentró *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 50 a 100% de EtOAc:heptano, para ofrecer el compuesto del título como un sólido (500 mg, 49.4%). LCMS $m/z = 390.1 [\text{MH}]^+$

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



A la solución agitada de 5-(4-clorofenil)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 83, 500 mg, 1.334 mmol) en DMF (20 ml) se adicionó NBS (284.8 mg, 1.6 mmol), y la reacción se agitó a rt por 5 h. La
20 reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, seguido por agua salada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (500 mg, 82.62%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.08 (s, 9H), 0.85 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.09 (br s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.18
25 (s, 1H). LCMS $m/z = 454.8 [\text{MH}]^+$

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



5

A una solución agitada de 5-yodo-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 33, 25 g, 64.05 mmol) en EtOH:agua (620 ml, 9:1) se adicionó ácido 4-clorofenilborónico (14.02 g, 89.68 mmol) seguido por Na₂CO₃ (27.15 g, 256.21 mmol), y la mezcla se desgasificó con Ar por 15 min. Se adicionó Pd(PPh₃)₄ (4.44 g, 3.84 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C por 5 h. La mezcla enfriada se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano (40:60) para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (18 g, 74.94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.08 (s, 9H), 0.84 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.21 (br s, 2H), 7.46-7.53 (m, 5H), 8.18 (s, 1H). LCMS *m/z* = 451.0 [MH]⁺

15

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



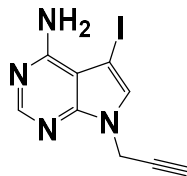
20

A una mezcla de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1.7 g, 5.79 mmol), en DMF (25 ml), se adicionó lentamente una dispersión de NaH al 60% (0.290 g, 7.24 mmol) y la mezcla se agitó por 15 min bajo Ar. Se adicionó SEM-Cl (1.28 ml, 7.24 mmol) en porciones durante 5 min y la reacción se agitó a rt por 18 h. Se adicionó bicarbonato de sodio ac. sat. (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un aceite (1.1 g, 44.9%), el cual

25

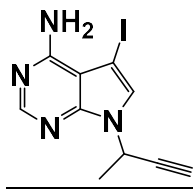
- 5 se utilizó sin purificación posterior. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): -0.05 (s, 9H), 0.89 (t, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.78 (s, 1H). LCMS m/z = 423.9 $[\text{MH}]^+$

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



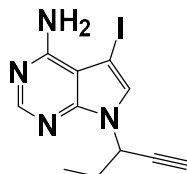
- Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
10 (Preparación 90, 8 g, 0.025 mol) y solución de NH_4OH acuoso (30%, 100 ml), en 1,4-dioxano (45 ml), se calentó a 90 °C por 4 h, seguido por 16 h más a rt. La mezcla de reacción se filtró y lavó con EtOAc (15 ml) para ofrecer el compuesto del título (6.8 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.57 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H). LCMS m/z = 299.0 $[\text{MH}]^+$

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



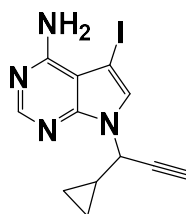
- A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidina (Preparación 91, 28 g, 84.45 mmol), en dioxano (120 ml), se adicionó
 NH_4OH (400 ml) y la reacción se agitó a 120 °C en un tubo sellado por 16 h. La
20 mezcla enfriada se filtró, el sólido se lavó con agua, seguido por 50% de EtOAc-
Hexano, y se secó *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título como un sólido
blancuzco (20 g, 75.87%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.63 (d, 3H), 3.51 (d, 1H),
5.61 (m, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). LCMS m/z = 312.8 $[\text{MH}]^+$

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



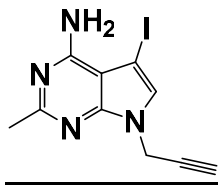
5 Una mezcla de 4-cloro-5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 92, 350.0 g, 1.012 mol), en dioxano (1.75 l), se adicionó $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.0 l) y la reacción se agitó a 80 °C en un autoclave (10 l) por 10 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y disolvió en EtOAc (7.0 l). La solución se lavó con agua
10 se trituró (pet. éter:EtOAc = 3.0 l:300.0 ml) por 24 h, se filtró y secó para ofrecer el compuesto del título como un sólido café (200.0 g, 60.61%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.97 (t, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.50 (d, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.76 (br s, 2H), 7.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H).

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



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (1.8 g 65%) a partir de 4-cloro-7-(1-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 93), al seguir el procedimiento descrito en la preparación 85. ^1H NMR
20 (400 MHz, DMSO-d_6) 0.38 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.61-0.66 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). LCMS m/z = 338.8 $[\text{MH}]^+$

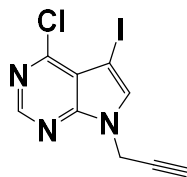
Preparación 89: 5-yodo-2-metil-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



25 A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-prop-2-inil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 94, 10 g, 30.21 mmol), en 1,4-dioxano (40 ml), se adicionó solución de hidróxido de amonio (75 ml) en un tubo sellado, y la reacción se agitó a 110 °C por 10 h. El volumen de reacción se redujo a la mitad de su volumen original y se enfrió. Un sólido precipitó y se recolectó por filtración, se lavó con Et_2O y se

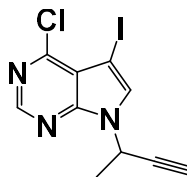
- 5 secó para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (4.8 g, 50.9%).
 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.57 (br s, 2H),
 7.39 (s, 1H). LCMS *m/z* = 312.9 [MH]⁺

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



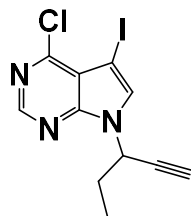
- 10 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (155 g,
 0.554 mol), en DMF (750 ml), se adicionó una solución de NaOEt (21% en EtOH,
 215.7 g, 0.665 mol) a rt, la mezcla se agitó por 10 min y luego se enfrió a 0 °C. Se
 adicionó bromuro de propargilo (solución al 80% en tolueno, 123.7 g, 0.831 mol) por
 goteo y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla se diluyó con agua fría (1 l), la
15 suspensión resultante se filtró y lavó con agua, seguido por hexano (2 x 200 ml) y se
 secó bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título como un sólido
 amarillo claro (162 g, 92.5%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.49 (s, 1H), 5.14 (s,
 2H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS *m/z* = 318.0 [MH]⁺

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



- 20 A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 g,
 286.26 mmol), en DMF (1 l), se adicionó K₂CO₃ (79.12 g, 572.51 mmol) seguido por
 but-3-in-2-il metanosulfonato (63.62 g, 429.38 mmol), y la reacción se agitó a 80 °C
 por 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. El sólido resultante se
25 purificó por filtración, se lavó con éter y se secó *in vacuo* para ofrecer el compuesto
 del título como un sólido amarillo (49 g, 51.63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.70 (d,
 3H), 2.54 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS *m/z* = 331.6 [MH]⁺

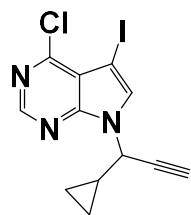
Preparación 92: 4-cloro-5-yodo-7-(pent-1-in-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



5

Se adicionó K_2CO_3 (296.72 g, 2146.92 mmol) y pent-1-in-3-il metansulfonato (Preparación 138, 313.4 g, 1932.22 mmol) a una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 300 g, 1073.46 mmol), en DMF (2500 ml), enfriada a 5 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 5 h. Se adicionó agua
 10 (4 l) a la mezcla enfriada y se agitó a rt por 2 h. El material sólido resultante se purificó por filtración, se lavó con agua (3 l), 10% de EtOAc:hexano, dietil éter (500 ml), y se secó para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (190 g, 57.2%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0.97 (t, 3H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS m/z = 345.9 $[MH]^+$

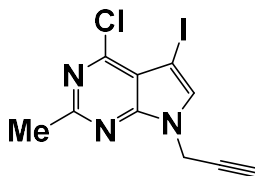
15 Preparación 93: 4-cloro-7-(1-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (9.0 g, 34.61 mmol), en DMF (75 ml) a 0 a 5 °C, se adicionó Cs_2CO_3 (33.75 g, 103.8 mmol) seguido por (1-cloroprop-2-in-1-il)ciclopropano (9.91 g, 86.53 mmol) y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El producto sin purificar se purificó por
 20 cromatografía en columna en gel de sílice para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (6.5 g, 38%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 0.38 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.65-0.76 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS m/z = 357.8 $[MH]^+$

25

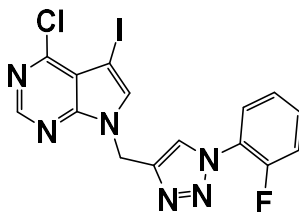
Preparación 94: 4-cloro-5-yodo-2-metil-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



5

A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (10 g, 34.13 mmol) en DMF (55 ml) se adicionó solución de etóxido de sodio (19.177 ml, 51.195 mmol, 2.67 M en etanol), seguido por bromuro de propargilo (4.56 ml, 51.19 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, agua salada, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (2% de EtOAc en hexano) para proveer el compuesto del título como un sólido blancuzco (4 g, 35.34%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.73 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.50 (s, 1H). LCMS *m/z* = 332 [MH]⁺

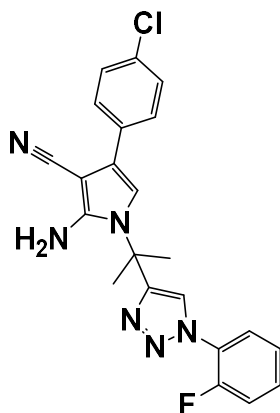
15 Preparación 95: 4-cloro-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina



A una solución agitada de 4-cloro-5-yodo-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 90, 48 g, 151.17 mmol), en tolueno:t-BuOH (1000 ml, 4:1), se adicionó CuI (15.83 g, 83.14 mmol) y DIPEA (263.3 ml, 1511.72 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 10 min a rt. Se adicionó 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 31.09 g, 226.76 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a rt por 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y amoníaco acuoso, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, agua salada, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se trituró con 20% EtOAc-Hexano para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (38 g, 55.3%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.68 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.80 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS *m/z* = 455 [MH]⁺

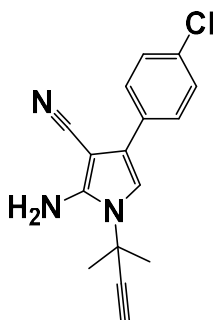
25

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



Se adicionó 1-azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 38 mg, 0.26 mmol),
Cul (19 mg, 0.10 mmol) y base de Hünig (0.31 ml, 1.8 mmol) a 2-amino-4-(4-
10 clorofenil)-1-[2-metilbut-3-in-2-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo (Preparación 97, 50 mg,
0.18 mmol), en tolueno (2.5 ml) y tBuOH (0.6 ml) bajo N₂, y la reacción se agitó a rt
por 4 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos
orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión
reducida. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel
15 de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 80:20) para ofrecer el compuesto del
título como un aceite verde oscuro (78.4 mg, 71.7%). LCMS *m/z* = 421.4 [MH]⁺

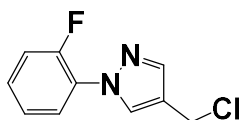
Preparación 97: 2-amino-4-(4-clorofenil)-1-[2-metilbut-3-in-2-il]-1H-pirrol-3-
carbonitrilo



20 Se adicionó malononitrilo (187 mg, 2.8 mmol) a 4-cloro-N-(2-metilbut-3-in-2-il)benzamida (587 mg, 2.1 mmol) en MeOH (10 ml), y la solución se desgasificó bajo
N₂ mientras se enfriaba en un baño maría de hielo. Se adicionó KOH (336 mg, 5.93
mmol) en agua (1.5 ml) por goteo y la reacción entonces se agitó a 65 °C por 1 h. La

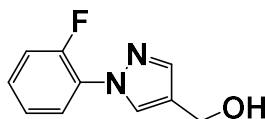
5 mezcla enfriada se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y concentraron *in vacuo*. El aceite café resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (20:80 a 80:20), para ofrecer el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (288 mg, 48.4%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.85 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS m/z = 284.3 $[\text{MH}]^+$

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



A una solución de (1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol (Preparación 99, 20 g, 130.2 mmol) en DCM (200 ml) se adicionó SOCl_2 (45.3 ml, 625 mmol) por goteo a 0 °C. Después de que la adición se completó, la reacción se agitó a rt por 4 h. La mezcla se concentró *in vacuo* para ofrecer el producto del título (20 g, 99%) como un aceite café oscuro que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.62 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.05 (d, 1H).

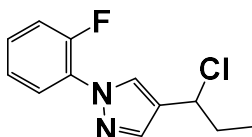
Preparación 99: (1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol



A una mezcla de 1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (20.0 g, 131.6 mmol) y MeOH (200 ml) se adicionó NaBH_4 (12 g, 315.6 mmol) en varias porciones a 0 °C. Después de que la adición se completó, la mezcla se agitó a rt por 2 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con agua (100 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 3), se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo* para proveer el compuesto del título (20 g, 99%) como un sólido café. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2.02 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (d, 1H). LCMS m/z = 193.1 $[\text{MH}]^+$

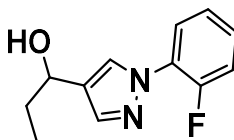
Preparación 100: 4-(1-cloropropil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol

5



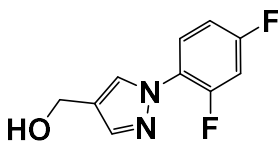
Se adicionó SOCl_2 (2 ml) lentamente a una solución de 1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 101, 0.5 g, 2.42 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a rt por 3 h. La reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título (0.58 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.09 (t, 3H), 2.15 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). LCMS m/z = 235.1 $[\text{MH}]^+$

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



A una solución de 1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (3 g, 15.8 mmol), en THF (50 ml), se adicionó EtMgBr (31.6 ml, 31.6 mmol) por goteo a 0°C y la reacción se agitó a rt por 2 h. Se adicionó agua para extinguir la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se recolectó, se lavó con agua salada, se secó y evaporó. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH}$ (95:5) para ofrecer el compuesto del título (3 g, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.00 (t, 3H), 1.88 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.95 (s, 1H). LCMS m/z = 221.2 $[\text{MH}]^+$

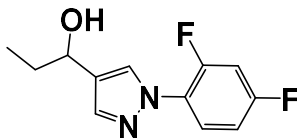
Preparación 102: (1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metanol



A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (0.7 g, 3.365 mmol), en MeOH (20 ml), se adicionó NaBH_4 (0.32 g, 8.43 mmol) por goteo a 0°C . El enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó por 30 min a rt. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua salada (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se

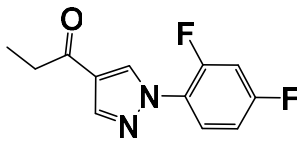
- 5 evaporaron *in vacuo* para ofrecer el compuesto del título (0.70 g, 99%) como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 4.45 (d, 2H), 5.02 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.04 (s, 1H). LCMS m/z = 211.1 $[\text{MH}]^+$

Preparación 103: 1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propan-1-ol



- 10 A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (1.5 g, 6.35 mmol), en MeOH (60 ml), se adicionó NaBH_4 (360 mg, 9.52 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a rt por 2 h. La reacción se extinguió con HCl 1 N (2 ml), el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (20 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y los
- 15 extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM de 0 a 15% en 20 min, para ofrecer el compuesto del título (1.0 g, 66%) como un aceite rojo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.88 (t, 3H), 1.67 (q, 2H), 4.50 (q, 1H), 5.04 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.99 (s, 1H).
- 20 LCMS m/z = 239.2 $[\text{MH}]^+$

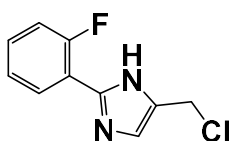
Preparación 104: 1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propan-1-ona



- Etapa 1: Una mezcla desgasificada de (E)-2-(etoximetileno)-3-oxopentanonitrilo (Australian. J. Chem. 44(9) 1263-73; 1991; 6 g, 39.17 mmol), Et_3N
- 25 (11.89 g, 117.5 mmol) y clorhidrato de (2,4-difluorofenil)hidrazina (10.61 g, 58.75 mmol), en EtOH (200 ml), se calentó en reflujo por 2 h bajo una atmósfera de N_2 . La reacción se enfrió a rt y el solvente se retiró bajo presión reducida para ofrecer un residuo. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pet. éter:EtOAc (10:1 a 1:1) para ofrecer la 1-(5-amino-1-(2,4-
- 30 difluorofenil)-1H-pirazol-4-yl)propan-1-ona como un aceite amarillo (5 g, 50.8%). LCMS m/z = 252.1 $[\text{MH}]^+$

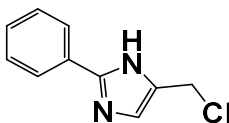
5 Etapa 2: A una mezcla de 1-(5-amino-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-yl)propan-1-ona (5 g, 19.9 mmol), en THF (150 ml), se adicionó por goteo ter-butil nitrito (4.1 g, 39.8 mmol) a rt, y la reacción se agitó a 65 °C por 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pet. éter:EtOAc (10:1 a 1:1) para ofrecer el
10 compuesto del título como un aceite amarillo (2 g, 42.54%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 1.19 (t, 3H), 2.92 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS *m/z* = 237.1 [MH]⁺

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



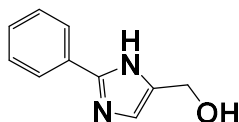
15 Se calentó (2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metanol (Preparación 110, 100 mg, 0.52 mmol) con SOCl₂ (0.075 ml, 1.041 mmol) a 80 °C por 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad *in vacuo* y el residuo se disolvió en CHCl₃ y se evaporó a sequedad para ofrecer el compuesto del título como un sólido café (80 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.90 (s, 2H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.68 (m,
20 1H), 7.80 (s, 1H), 8.02 (m, 1H). LCMS *m/z* = 175 [M-Cl]⁺

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



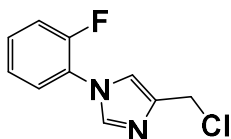
 El compuesto del título se preparó como un sólido blancuzco (312 mg, 93%) en forma análoga a la Preparación 105 a partir de (2-fenil-1H-imidazol-5-il)metanol
25 (Preparación 107). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.93 (s, 2H), 7.64-7.66 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H).

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



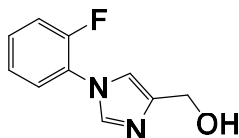
5 El compuesto del título se preparó como un sólido blancuzco (3.6 g, 43%) en forma análoga a la Preparación 110 a partir de clorhidrato de benzamidina. El compuesto se utilizó sin purificación en la Preparación 106. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 4.43 (s, 2H), 4.87-5.06 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 12.31-12.44 (m, 1H). LCMS m/z = 175.0 $[\text{MH}]^+$

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



A una solución agitada de (1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (Preparación 109, 80 mg, 0.416 mmol), en DCM (1 ml), se adicionó SOCl_2 (0.06 ml, 0.833 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla
15 de reacción se concentró bajo presión reducida para ofrecer el compuesto del título (80 mg, 91.24%) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 4.83 (s, 2H), 7.40-7.78 (m, 5H), 7.93 (s, 1H).

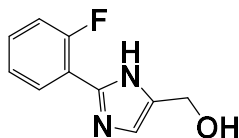
Preparación 109: (1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol



20 Se adicionó complejo borano-THF (solución 1 M) por goteo a una solución agitada de ácido 1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (300 mg, 1.46 mmol), en THF (2 ml) a rt, y se calentó a reflujo por 2 h seguido por agitación a rt por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó MeOH (1.5 ml) por goteo, y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 1.5 ml de solución de HCl
25 2 N, y se sometió a reflujo por 2 h, se enfrió a 0 °C y se trató por goteo con 2 ml de solución de NaOH 2 N. El sólido se retiró por filtración y se secó para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (250 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 4.21 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 7.32-7.52 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (s, 1H). LCMS m/z = 193 $[\text{MH}]^+$

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

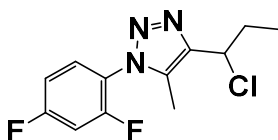
5



Una suspensión de clorhidrato de 2-fluoro-benzamidina (3 g, 17.18 mmol), 1,3-dihidroxi-propan-2-ona (3.17 g, 35.22 mmol) y NH_4Cl (4.2 g), en NH_4Cl (30 ml), se calentó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), se lavó con agua salada, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó *in vacuo* para proveer un sólido que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 2% de metanol en DCM, para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (2.2 g, 66.6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 100 °C) 4.50 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.99 (m, 1H). LCMS m/z = 175 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$

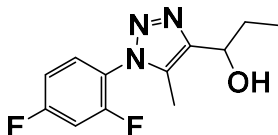
Preparación 111: 4-(1-cloropropil)-1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol

15



A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 112, 2.8 g, 11.1 mmol), en DCM (80 ml), se adicionó SOCl_2 (2.64 g, 22.2 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para proveer el compuesto del título como un sólido amarillo (2.4 g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.11 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 5.07 (t, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.53 (m, 1H). LCMS m/z = 272.1 $[\text{MH}]^+$

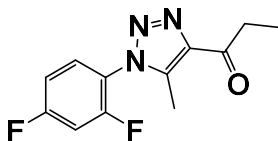
Preparación 112: 1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol



A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona (Preparación 113, 1.24 g, 4.94 mmol), en MeOH (25 ml), se adicionó NaBH_4 (374 mg, 9.88 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a rt por 3 h. La mezcla se extinguió con HCl 1 N y se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua salada (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por combi-flash eluyendo con EtOAc en

- 5 pet. éter (10 a 70%) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (1.1 g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 1.01 (t, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 4.81 (t, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H). LCMS *m/z* = 254.1 [MH]⁺

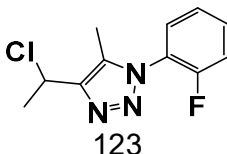
Preparación 113: 1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona



- 10 Etapa 1: A una solución agitada de ácido 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (7 g, 29.3 mmol), en DCM (150 ml), se adicionó HATU (22.3 g, 58.6 mmol) y DIPEA (11.34 g, 87.9 mmol) simultáneamente a 0 a 5 °C bajo N₂, y la solución se agitó por 15 min. Se adicionó N,O-dimetilhidroxilamina (3.7 g, 38 mmol) y la reacción se agitó a rt por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua
15 (150 ml) y se extrajo con DCM (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc en pet. éter (20 a 70%) para ofrecer 1-(2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (7.6
20 g) como un sólido ligero.

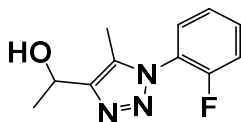
- Etapa 2: A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Etapa 1, 2 g, 7.09 mmol), en THF (25 ml), se adicionó EtMgBr (1.42 ml, 14.2 mmol, 1 M) a 0 °C bajo N₂ y se agitó a rt por 3 h. La reacción se extinguió con solución de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los
25 componentes orgánicos combinados se lavaron con agua salada (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc en pet. éter (10 a 70%) para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (1.24 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.19 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.16 (q, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.42
30 (m, 1H). LCMS *m/z* = 252.2 [MH]⁺

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



5 A una solución de 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol (Preparación 115, 650 mg, 2.94 mmol), en DCM (10 ml), se adicionó SOCl_2 (699 mg, 5.88 mmol) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a rt por 3 h y se evaporó a sequedad para ofrecer el compuesto del título como un sólido amarillo (600 mg, 85%). LCMS m/z = 240.1 $[\text{MH}]^+$

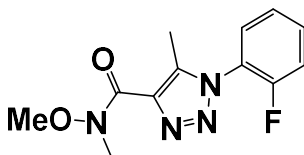
10 Preparación 115: 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ol



Etapa 1: A una solución de 1-(2-fluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Preparación 116, 900 mg, 3.4 mmol), en THF (30 ml), se adicionó CH_3MgBr (2.3 ml, 6.8 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó a rt por 2 h. La
15 mezcla de reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con agua salada (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a sequedad *in vacuo* para ofrecer 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etan-1-ona (700 mg, 94%), que se utilizó en la Etapa 2 sin purificación posterior. LCMS m/z = 220.1 $[\text{MH}]^+$

20 Etapa 2: A una solución de 1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanona (700 mg, 3.2 mmol), en MeOH (20 ml), se adicionó NaBH_4 (182 mg, 4.8 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a rt por 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con HCl 1 N y el solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se extrajo con EtOAc (20 ml), se lavó con agua salada (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a
25 sequedad *in vacuo*. El residuo se purificó por combi-flash eluyendo con 10 a 50% de EtOAc en pet. éter, para ofrecer el compuesto del título como un sólido blancuzco (650 mg, 91%). LCMS m/z = 222.1 $[\text{MH}]^+$

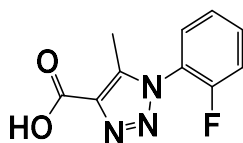
Preparación 116: 1-(2-fluorofenil)-N-metoxi-N,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



30

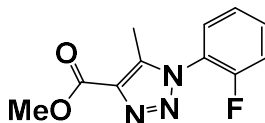
5 A una solución de ácido 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Preparación 117, 5 g, 22.6 mmol) en DCM (80 mL) se añadió HATU (12.88 g, 33.9 mmol) y DIPEA (12 mL, 67.8 mmol) de manera simultánea a 0-5 °C bajo N₂ y se agitó durante 20 minutos. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (3.3 g, 33.9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción
10 se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (100 mL × 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice eluido con EtOAc en éter de pet. (20-60%) para alcanzar el compuesto base como un sólido blanco (4.8 g, 80%). LCMS *m/z* = 265.1[MH]⁺

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



Se añadió LiOH (1.68 g, 70.2 mmol) a una solución de metil 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato (Preparación 118, 5.5 g, 23.4 mmol) en MeOH/H₂O (30 mL/10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3
20 horas. El solvente se removió *al vacío* y el residuo se trató con 1N HCl. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó para dar el compuesto base como un sólido blanco (5 g, 96%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.41 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 13.25 (br s, 1H). LCMS *m/z* = 222.1 [MH]⁺

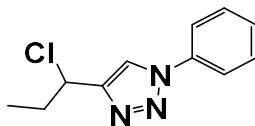
25 Preparación 118: metil 1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato



Se añadió 1-Azido-2-fluorobenceno (Preparación 145, 7.13 g, 52 mmol) y metil 3-oxobutanoato (6 g, 52 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ molido (14.35 g, 104 mmol) en DMSO (100 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente
30 durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (50 mL) y se recolectó el sólido, se lavó con agua (50 mL) y dietil éter (20 mL) para dar el

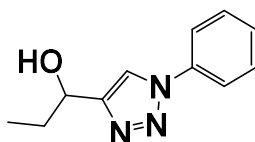
- 5 compuesto base como un sólido casi blanco (5.5 g, 44.7%). $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 2.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H). LCMS m/z = 236.1 $[\text{MH}]^+$

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



- 10 Se añadió SOCl_2 (0.23 mL, 3.171 mmol) a una solución de 1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (Preparación 120, 200 mg, 1.057 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta desecarse para alcanzar el compuesto base (200 mg, 85.4%) el cual se utilizó sin mayor purificación. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 1.03 (t, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 5.31 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.91 (d, 2H).
- 15

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



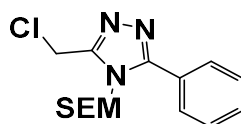
- A una solución agitada de 1-pentin-3-ol (1 g, 11.89 mmol) en tolueno: t-BuOH (4:1, 28 mL) se añadió CuI (1.24 g, 6.538 mmol) y DIPEA (20.7 mL, 118.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente seguido de fenilazida (Preparación 143, 2.61 g, 21.40 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4OH acuoso y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta desecarse bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida para alcanzar el compuesto base como un sólido casi blanco (1.3 g, 53.7%). $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.91 (t, 3H), 1.73-1.89 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.63 (s, 1H). LCMS m/z = 204.4 $[\text{MH}]^+$
- 20
- 25
- 30

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



A una solución agitada de 3-(clorometil)-5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 123, 400 mg, 1.896 mmol) en DCM (40 mL) se añadió SEM-Cl (1.009 mL, 5.687 mmol) mediante goteo a 0°C. La reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió Et₃N (1.056 mL, 7.583 mmol) mediante goteo a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se templó con agua fría con hielo y se llevó a base con una solución acuosa de NaHCO₃. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida con el uso de EtOAc 10-15% en hexano para alcanzar el compuesto base como un líquido oleoso incoloro (180 mg, 27.77%, mezcla de dos isómeros). LCMS *m/z* = 342 [MH]⁺

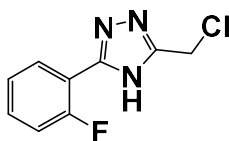
15 Preparación 122: 3-(clorometil)-5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol



20

El compuesto base se preparó en un método análogo a la Preparación 121 mediante el uso de 3-(clorometil)-5-fenil-4H-1,2,4-triazol (300 mg, 1.554 mmol) para lograr el compuesto base (160 mg, 31.78%, mezcla de dos isómeros). LCMS *m/z* = 324 [MH]⁺

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



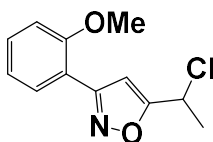
Etapla 1: Una solución de acetato de etilo (Z)-2-amino-2-(2-(2-fluorobenzoilo)hidrazono) (Preparación 143, 6.2 g, 24.484 mmol) en n-butanol (50 mL) se agitó a 180°C durante 24 horas. La reacción se evaporó hasta desecar *a/*

5 vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, EtOAc 10-
20% en Hexano) para alcanzar una mezcla de 5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-
carboxilato y butilo 5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato como un sólido
casi blanco (2.5 g, 43%) el cual se utilizó en la Etapa 2. LCMS m/z = 236.0, 264.0
[MH]⁺

10 Etapa 2: A una suspensión agitada de LAH (1.297 g, 34.185 mmol) en THF
seco (140 mL) se añadió mediante goteo una solución del compuesto de la Etapa 1
(6 g, 22.79 mmol) en THF seco (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a
0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de
reacción se enfrió a 0°C y se templó mediante preparación Fischer (1.3 mL H₂O +
15 1.3 mL 15% NaOH + 2.6 mL H₂O), y los sólidos se filtraron a través de un lecho de
Celite®. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo
se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que utilizó 3-5%
MeOH en DCM para alcanzar (5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol como un
sólido amarillo (1.07 g, 24%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) 4.64 (s, 2H),
20 5.20 (br s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.97 (t, 1H), 13.70 (br s, 1H). LCMS
 m/z = 194 [MH]⁺

Etapa 3: (5-(2-Fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (Etapa 2, 350 mg,
1.81 mmol) se disolvió en SOCl₂ (48 mmol, 3 mL) y se calentó a ~80°C durante 1.5
horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó hasta desecarse al vacío y el
25 residuo se hizo una mezcla azeotrópica en muchas ocasiones con tolueno para
alcanzar un compuesto base como un sólido amarillo claro (450mg, 100%). ¹HNMR
(400MHz, DMSO-d₆) 4.82 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.99 (m, 1H).
LCMS m/z = 212.2 [MH]⁺

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

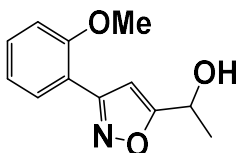


30

Se añadió SOCl₂ (0.11 mL, 1.60 mmol) a una solución agitada de 1-(3-(2-
metoxifenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 125, 100 mg, 0.46 mmol) en DCM
(3mL) y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó

- 5 hasta desecar *al vacío* bajo N₂ para alcanzar el compuesto base (107 mg) el cual se utilizó sin mayor purificación. ¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 1.87 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.96-7.75 (m, 5H). LCMS *m/z* = 237.6 [MH]⁺

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



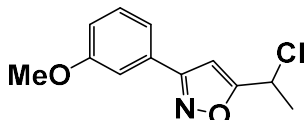
- 10 Etapa 1: Se añadió NH₂OH.HCl (612 mg, 8.814 mmol) a una solución agitada de 2-metoxibenzaldehído (1g, 7.35 mmol) y KOH (989 mg, 17.63 mmol) en agua (5 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se llevó a acidez a pH 3 con 2N HCl a 0 °C, y se extrajo con EtOAc (50 mL × 3). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL x 2), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta desecarse *al vacío* para alcanzar oxima
- 15 2-metoxibenzaldehído como un sólido casi blanco (1.1 g,) el cual se utilizó en la Parte 2 sin mayor purificación. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.50 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

- Etapa 2: A una solución agitada de oxima 2-metoxibenzaldehído (Etapa 1, 500 mg, 3.311 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NCS (530 mg, 3.974 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE (2x). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta desecarse *al vacío* para alcanzar
- 20 cloruro de (Z)-N-hidroxi-2-metoxibenzimidazol (400 mg, 65.08%) como un sólido casi blanco el cual se utilizó sin mayor purificación.

- Etapa 3: Se añadió Et₃N (0.51 mL, 3.696 mmol) a una solución agitada de cloruro de (Z)-N-hidroxi-2-metoxibenzimidazol (300 mg, 21.17 mmol) en tolueno (7 mL) y alcohol metilpropargilo (167 mg, 2.39 mmol) en tolueno (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se filtró y el
- 30 filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida tipo combi que utilizó EtOAc 10- 20% en hexano para alcanzar el compuesto base como un líquido café claro (325mg, 68.19%). ¹HNMR (400MHz,

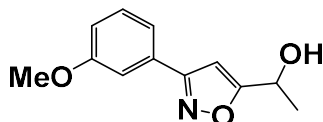
- 5 DMSO-d₆) 1.44 (d, 3H), 3.87 (d, 3H), 4.89 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 7.01-7.25 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H).

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



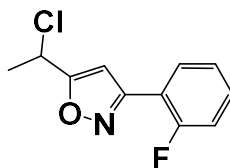
- 10 El compuesto base se preparó de manera análoga a la Preparación 124, a partir de 1-(3-(3-metoxifenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 127). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.88 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H).

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



- 15 El compuesto base se preparó como un sólido amarillo pálido en rendimiento de 44% (210 mg), de manera análoga a la Preparación 124 que inicia con 3-metoxibenzaldehído. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.45 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.88 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H). LCMS *m/z* = 220.4 [MH]⁺

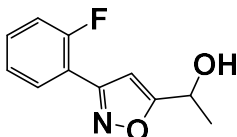
Preparación 128: 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol



- 20 Se añadió SOCl₂ (1.225 mL, 16.891 mmol) a una solución agitada de 1-(3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il)etan-1-ol (Preparación 129, 1.0 g, 4.826 mmol) en DCM a 0-5°C. La reacción se calentó bajo reflujo durante 5 horas, se evaporó hasta desecarse *al vacío* y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó hasta desecarse *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice que se eluyó con 13% EtOAc/Hexano para alcanzar el compuesto base como un líquido café (600 mg,
- 25

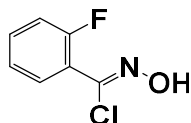
- 5 55%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 1.89 (d, 3H), 5.61 (q, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.90 (m, 1H). LCMS m/z = 225 $[\text{M}]^+$

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



- Se añadió Et_3N (38.202 mL, 274.225 mmol) a una solución agitada de cloruro de 2-fluoro-N-hidroxibenzimidilo (Preparación 130, 28 g, 161.3 mmol) y but-3-in-2-ol (13.53 mL, 177.4 mmol) en tolueno a 0-5°C. La reacción se agitó a 60°C durante 4 horas en donde se enfrió y los sólidos se removieron mediante filtración. El filtro se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna mediante el uso de 15% EtOAc/Hexano para alcanzar el
- 10 compuesto base como un líquido café (15 g, 45%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 1.46 (d, 3H), 4.92 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 1H). LCMS m/z = 208.2 $[\text{MH}]^+$

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



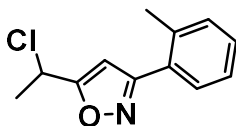
- Se añadió NCS (26.39 g, 197.66 mmol) mediante alicuota a una solución agitada de oxima (E)-2-fluorobenzaldehído (Preparación 131, 25.0 g, 179.69 mmol) en DMF (50 mL) a 10-20°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se
- 25 evaporaron hasta desecarse *al vacío* para alcanzar el compuesto base (28 g, 90%) como un líquido blanco gomoso. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 7.32 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 12.61 (s, 1H).

Preparación 131: Oxima (E)-2-fluorobenzaldehído



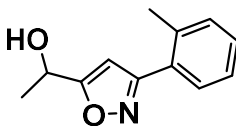
5 A una suspensión de 2-fluorobenzaldehído (48 g, 386.75 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (29.56 g, 425.42 mmol) en EtOH se añadió agua por debajo de los 10°C. Se añadió mediante goteo una solución acuosa de NaOH a 10°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se llevó a acidez de pH 4 con HCl (5N) y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados
10 se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice mediante el uso de 4% EtOAc/Hexano para alcanzar el compuesto base como un sólido blanco (32 g, 59.47%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.21-7.28 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.23 (s, 1H). LCMS *m/z* = 139 [M]⁺

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



A una solución de 1-[3-(o-tolil)isoxazol-5-il]etan-1-ol (Preparación 133, 100 mg, 0.49 mmol) en DCM (5 mL) se añadió SOCl₂ (0.1 mL, 1.476 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla enfriada se concentró
20 bajo presión reducida y se co-evaporó con DCM para alcanzar el compuesto base (104 mg, crudo) como un aceite café. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.88 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.59 (q, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.55 (d, 1H). LCMS *m/z* = 222.0 [MH]⁺

Preparación 133: 1-(3-3-(o-tolil)isoxazol-5-il)etan-1-ol

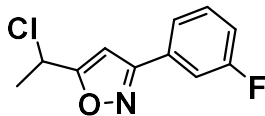


25

A una solución agitada de cloruro de N-hidroxi-2-metilbencenocarboximidoil (400 mg, 2.358 mmol) en tolueno (10mL) se añadió but-3-in-2-ol (181 mg, 2.594 mmol) seguido por Et₃N (0.55 mL, 4.01 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró bajo
30 presión reducida para alcanzar un líquido café. Este se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para alcanzar el compuesto base (250 mg, 52.16%) como un líquido amarillo claro. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.43 (s,

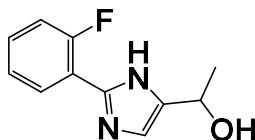
5 3H), 2.50 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.51 (d, 1H). LCMS m/z = 204.2 $[MH]^+$

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



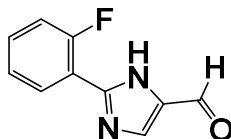
A una solución de 1-[3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-il]etanol (100 mg, 0.483
10 mmol) en DCM (5 mL) se añadió $SOCl_2$ (0.12 mL, 1.69 mmol) y la mezcla de
reacción se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró
bajo presión reducida; el crudo resultante se trituró con hexano, se filtró y se secó
bajo presión reducida para alcanzar el compuesto base (108 mg, cuantitativos)
como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 1.93 (d, 3H), 5.15 (m, 1H),
15 6.57 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.40-7.57 (m, 3H).

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



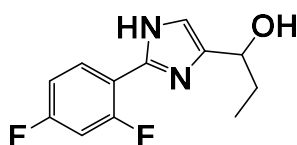
Se añadió CH_3MgBr (90.2 mL, 126.32 mmol, 1.4 M) lentamente a una
solución agitada de 2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (Preparación 136, 8
20 g, 42.105 mmol) en THF seco (250 mL) a $0^\circ C$. La mezcla resultante se agitó durante
30 minutos a $0^\circ C$ seguido de 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se templó con solución saturada de cloruro de amonio y
se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua,
salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida para
25 alcanzar el compuesto base como sólido amarillo pálido (6.3g, 72.6%). LCMS m/z =
207.2 $[MH]^+$

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



5 Se añadió MnO₂ (45.28 g, 520.83 mmol) a una solución agitada de (2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metanol (Preparación 110, 10 g, 52.08 mmol) en DCM (320 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el lecho se lavó con DCM. El filtrado combinado se evaporó hasta desecarse *al vacío* y el residuo se
10 purificó mediante trituración con hexano para alcanzar el compuesto base como un sólido casi blanco (7.8 g, 79%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.36 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 13.2 (br s, 1H). LCMS *m/z* = 191 [MH]⁺

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



15 Etapa 1: A una solución a 0°C de LiHMDS (360 mL, 359.5 mmol) en THF (200 mL) se añadió mediante goteo, 2,4-difluorobenzonitrilo (20 g, 143.8 mmol) en THF (100 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas y HCl c. (100 mL) se añadió mediante goteo para mantener la temperatura por debajo de 30 °C. Se añadió EtOAc y la capa acuosa se recolectó. El pH se ajustó a
20 10 mediante la adición cuidadosa de 6N NaOH y la capa orgánica se recolectó, se secó y se evaporó para desecar y obtener 2,4-difluoro bencimidamida (10 g, 44%) la cual se utilizó sin mayor purificación en la Etapa 2.

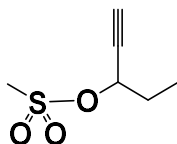
Etapa 2: A una solución de 2,4-difluorobencimidamida (10 g, 64.0 mmol) en NH₃•H₂O (250 mL) se añadió 1,3-dihidroxiopropan-2-ona (11.5 g, 128.0 mmol) y
25 NH₄Cl (13.7 g). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó hasta desecarse. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH=9/1) para dar (2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (2 g, 15%) el cual se utilizó sin mayor purificación en la Etapa 3.

30 Etapa 3: A una solución de (2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metanol (Etapa 2, 2 g, 8.09 mmol) en DCM (100 mL) se añadió MnO₂ (22.6 g, 66.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y la mezcla se filtró. El filtrado se recolectó y se evaporó al vacío para dar (2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-

- 5 4-carbaldehído (1.5 g, 75%) (1.5 g, 75%) el cual se utilizó sin mayor purificación en la Etapa 4.

Etapa 4: A una solución de (2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (Etapa 3, 1.5 g, 7.2 mmol) en THF (50 mL) se añadió EtMgBr (21.6 mL, 21.6 mmol) mediante goteo a 0°C. Después que se completó la adición, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se templó (solución de NH₄Cl c.) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron (salmuera), se secaron y se evaporaron para dar el compuesto base (1 g, 58%).
LCMS m/z = 239.2 [MH]⁺

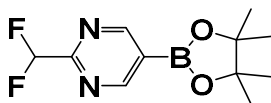
Preparación 138: Pent-1-in-3-il metanosulfonato



15

Se añadieron Et₃N (745.6 mL, 5349.48 mmol) y DMAP (43.56g, 356.61 mmol) a una solución enfriada con hielo de pent-1-in-3-ol (300g, 3566.33 mmol) en DCM (2400 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloruro de metano sulfonilo (333.48 ml, 4279.59 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se templó con agua (1200 mL) a 0°C y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (1200 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para alcanzar el compuesto base como un líquido café (580 gm, cuant.). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.98 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 5.21 (m, 1H).

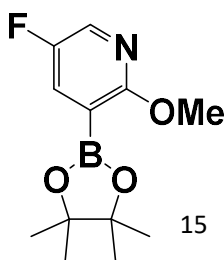
- 25 Preparación 139: 2-(Difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)pirimidina



Una mezcla de 2-(difluorometil)-5-bromopirimidina (500 mg, 2.23 mmol), bis(pinacolato)diboron (623 mg, 2.5 mmol) y KOAc (657 mg, 6.7 mmol) en DMF (11 mL) de DMF se desgasificó bajo N₂. Se añadió Pd(dppf)Cl₂.DCM (82 mg, 0.11 mmol) y la reacción se agitó a 90°C durante 2.5 horas. La reacción enfriada se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (2 x), los extractos orgánicos combinados se

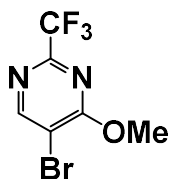
5 lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron *al vacío*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con EtOAc:Heptano (0:100 a 20:80) para alcanzar el compuesto base (388.8 mg, 68%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.38 (s, 12H), 6.86-7.13 (dd, 1H), 8.52 (s, 2H). LCMS m/z = 175.0 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}]^+$

10 Preparación 140: 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-yl)piridina



Se añadió 3-Bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (250 mg, 1.21 mmol) a una mezcla agitada de KOAc (238.2 mg, 2.42 mmol) en dioxano (10 mL) seguido de la adición de bispinacolatodiborano (308.1 mg, 1.21 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 10 minutos y se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (99.02 mg, 0.12 mmol) y se desgasificó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 minutos y se evaporó hasta desecarse bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50% EtOAc en hexano, se filtró a través de Celite® y se evaporó hasta desecarse *al vacío* para alcanzar el compuesto base (250 mg, 81.4%) el cual se utilizó sin mayor purificación. LCMS m/z = 254 $[\text{MH}]^+$

25 Preparación 141: 5-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometilo)pirimidina

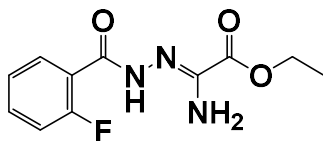


5-Bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (740 mg 2.83 mmol,) se disolvió en MeOH (5.5 mL) y se enfrió en baño de hielo/agua. Se disolvió NaOMe (156 mg 2.83 mmol) en 2.5 mL de MeOH y se añadió mediante goteo a la solución que se enfrió. Se permitió a la reacción calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió NaOMe (60 mg) a la reacción que se enfrió y se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La reacción se templó con agua y

5 se extrajo con DCM (2x). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), y se evaporaron hasta desecarse para alcanzar el compuesto base como un aceite naranja (638.7 mg, 98%) el cual se utilizó sin mayor purificación. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) 4.08 (s, 3H), 8.62 (s, 1H).

Preparation 142: etil (Z)-2-amino-2-(2-(2-fluorobenzoyl)hidrazono)acetato

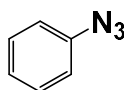
10



15

Una solución de etil 2-etoxi-2-iminoacetato (19 g, 123.26 mmol) e hidrazida 2-fluorobenzoica (19.68 g, 135.59 mmol) en DCM (350 mL) se agitó a reflujo durante 12 horas. El sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con DCM (200 mL) para alcanzar el compuesto base como un sólido casi blanco (24.5 g, 80%). $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 1.28 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 10.18 (s, 1H). LCMS m/z = 254 $[\text{MH}]^+$

Preparación 143:Fenilazida

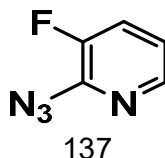


20

A una solución agitada de anilina (2 g, 21.475 mmol) en agua (20 mL) se añadió HCl (10 mL) seguido de una solución de NaNO_2 (1.92 g, 27.918 mmol) en agua (10 mL) mediante goteo a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a esta se añadió una solución de NaN_3 (1.67 g, 25.77 mmol) en agua (10 mL) a la misma temperatura y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE y los orgánicos combinados se lavaron con agua, NaHCO_3 , salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida (manteniendo la temperatura del baño a 10°C) para alcanzar el compuesto base como un líquido amarillo (2.61 g) como líquido amarillo. $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 7.11 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.42 (t, 2H).

25

Preparación 144: 2-Azido-3-fluoropiridina



30

5 A una solución agitada de 2-bromo-3-fluoro-piridina (500 mg, 2.84 mmol) en EtOH:H₂O (20 mL) se añadió etilenodiamina (0.056 mL, 0.57 mmol), ácido ascórbico (Na-sal) (112.6 mg, 0.57 mmol), CuI (54.11 mg, 0.3 mmol) y NaN₃ (277.0 mg, 4.3 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se concentró *al vacío*, el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua seguido de
10 salmuera y se secó (Na₂SO₄). La capa orgánica se filtró después y se evaporó bajo presión reducida para alcanzar el compuesto base como un sólido amarillo (300 mg, 75.91 %). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.47 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 9.44 (d, 1H). LCMS *m/z* = 138 [MH]⁺, 110 [M-N₂]⁺

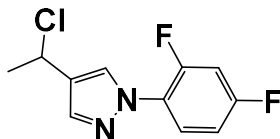
Preparación 145: 1-azido-2-fluorobenceno



15

Una solución de NaNO₂ (6.52 g, 94.5 mmol) en H₂O (10 mL) se añadió mediante goteo a una solución de 2-fluorobencenamina (10 g, 90 mmol) en TFA (50 mL) y H₂SO₄ (20 mL) mientras se mantenía la temperatura interna entre 0-10 °C. Después que la adición se completó, se mantuvo la mezcla a 0-10 °C durante 1 hora
20 y una solución de NaN₃ (6.44 g, 99 mmol) en H₂O (10 mL) se añadió mediante goteo mientras se mantenía la temperatura interna entre 0-10 °C y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (50 mL) y los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL × 2), salmuera (20 mL) y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se movió al vacío para
25 alcanzar el compuesto base (10 g, 81%) como un aceite amarillo. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 7.05-7.12 (m, 5H).

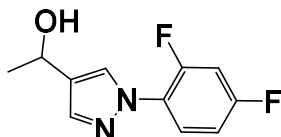
Preparación 146: 4-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol



A una solución de 1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanol (Preparación
30 147, 6.0 g, 26.67 mmol) en DCM (15 mL) se añadió SOCl₂ (4.83 mL, 66.67 mmol) a 0 °C bajo N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida para alcanzar el compuesto

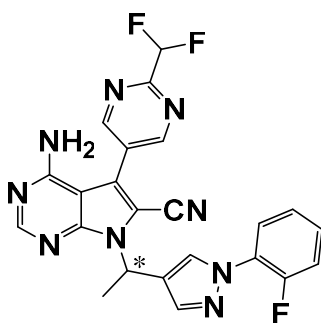
- 5 base como un aceite café (6.46 g, 99%). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.90 (d, 3H), 5.21 (q, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.93 (s, 1H).

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



- A una solución de 1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (8 g, 38.462 mmol) en THF (50 mL) se añadió CH₃MgBr (32 mL, 96.154 mmol) mediante goteo rápido a 0 °C. Después de la adición, se permitió a la mezcla calentarse a temperatura ambiente y se agitó duran otros 30 minutos. La mezcla se templó con solución de NH₄Cl después se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (150 mL × 2). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto deseado como un aceite naranja (6 g, 65%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.38 (d, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.98 (d, 1H). LCMS *m/z* = 225.1 [MH]⁺

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

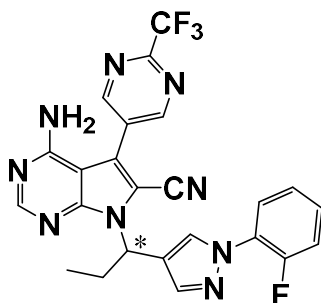


- A una solución de 6-bromo-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 46, 160 mg, 0.30 mmol) en NMP (5 mL) se añadió Zn(CN)₂ (106 mg, 0.91 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0.03 mmol) y dppf (33 mg, 0.06 mmol) y la reacción se agitó a 155 °C durante 3 horas bajo irradiación con microondas. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo presión reducida. El

5 crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con
éter de pet.: EtOAc (20:80) para alcanzar 4-amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-
{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (80
mg, 56%). El producto se purificó además mediante método E6 preparación HPLC
para alcanzar el Ejemplo 1, enantiómero 1. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.01 (d,
10 3H), 6.36 (m, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74
(t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS *m/z* = 476.2 [MH]⁺; RT
[Método HPLC E7] = 9.845 minutos

La elución adicional proveyó el Ejemplo 2, enantiómero 2. ¹HNMR (400MHz,
DMSO-d₆): 2.01 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (m,
15 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74 (t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS *m/z* =
476.2 [MH]⁺; RT [Método E7 HPLC] = 10.941 minutos

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



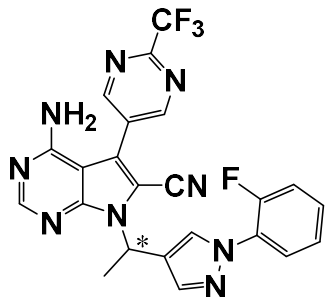
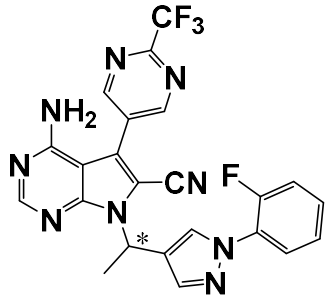
20

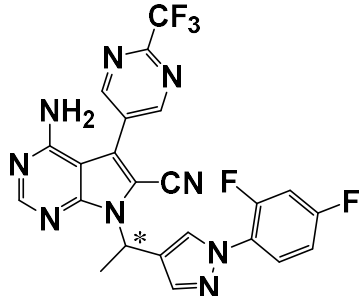
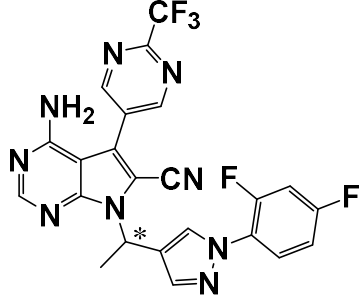
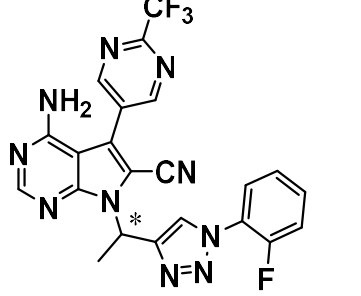
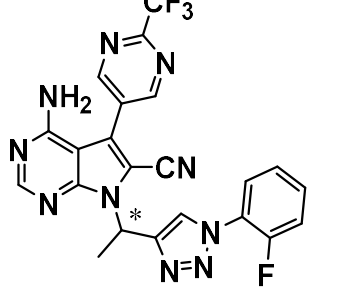
4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)
pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo se preparó en rendimiento de
66% de 6-bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)
pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 50), seguido del
25 procedimiento que se describió en el Ejemplo 1/2. El producto se purificó además
mediante el método H3 con preparación HPLC para alcanzar el Ejemplo 3,
enantiómero 1. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.50 (d, 2H), 6.10 (t, 1H),
7.19 (br s, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21
(s, 2H). LCMS *m/z* = 508.2 [MH]⁺; RT [Método C16 HPLC] = 4.128 minutos

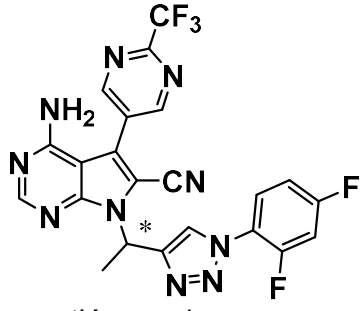
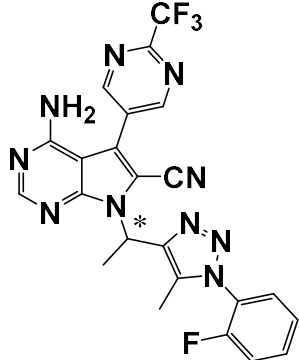
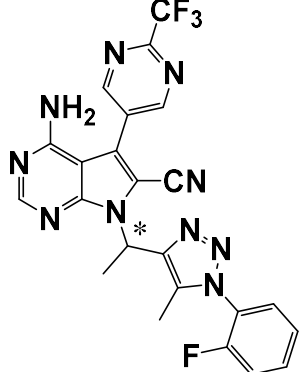
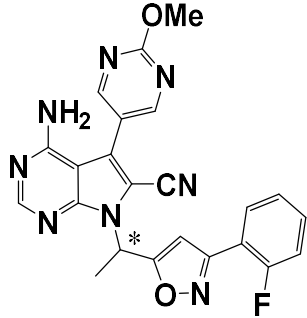
- 5 La elución adicional proveyó el Ejemplo 4, enantiómero 2. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS *m/z* = 508.1 [MH]⁺; RT [Método C16 HPLC] = 7.540 minutos.

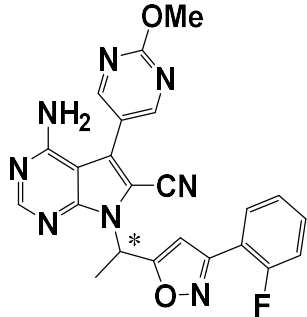
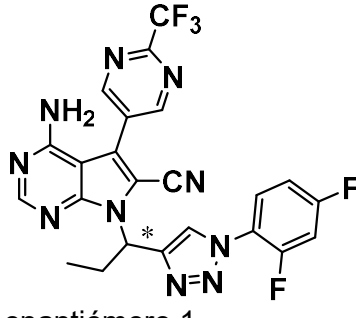
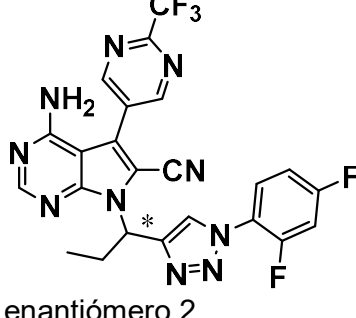
Ejemplos 5 a 19

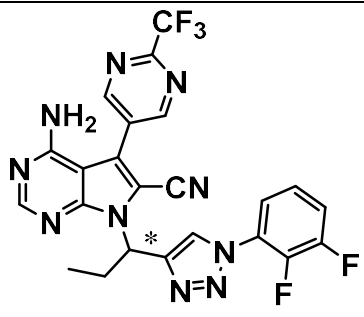
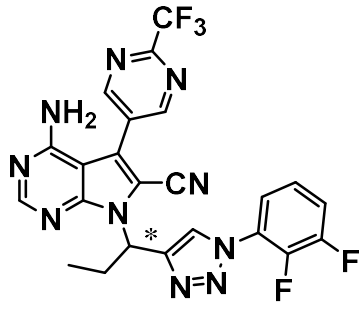
- 10 Los siguientes ejemplos se obtuvieron del compuesto racémico adecuado mediante HPLC quiral o condiciones SFC.

Ejemplo Núm.	Estructura	Método de separación Material de inicio	Datos analíticos
5	 enantiómero 1	Método C34 HPLC; 4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 31).	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.01 (d, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 494.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C11 HPLC] = 4.324 minutos
6	 enantiómero 2	Método C34 HPLC; 4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrólo[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 31).	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.01 (d, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 494.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C11 HPLC] = 7.111 minutos

7	 enantiómero 1	Método C25B HPLC; 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 32)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.00 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C8 HPLC] = 2.672 minutos
8	 enantiómero 2	Método C25B HPLC; 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 32)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.00 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C8 HPLC] = 3.283 minutos
9	 enantiómero 1	Método C23A HPLC; 4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 28)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 2.06 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C6 HPLC] = 2.270 minutos
10	 enantiómero 2	Método C23A HPLC; 4-Amino-7-{1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-(trifluoro metil) pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 28).	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 2.06 (d, 3H), 6.52 (q, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C6 HPLC] = 4.536 minutos

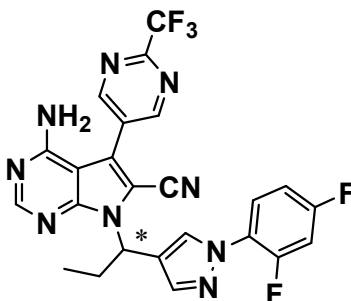
11	 enantiómero 1	Método C21 HPLC; 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 33)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 2.07 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 513.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C5 HPLC] = 2.393 minutos.
12	 enantiómero 1	Método C32 HPLC 4-amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 34)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 2.07 (s, 3H), 2.12 (d, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C16A HPLC] = 5.733 minutos.
13	 enantiómero 2	Método C32 HPLC 4-amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 34)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 2.06 (s, 3H), 2.12 (d, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C16A HPLC] = 6.505 minutos.
14	 enantiómero 1	Método F7 HPLC 4-Amino-7-(1-(3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il)etil)-5-(2-metoxi pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 39).	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 2.18 (d, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457.2 [MH] ⁺ ; RT [Método F4 HPLC] = 9.189 minutos.

15	 enantiómero 2	Método F7 HPLC 4-Amino-7-(1-(3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il)etil)-5-(2-metoxi pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 39).	¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 2.18 (d, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457.2 [MH]⁺; RT [Método F4 HPLC] = 13.190 minutos.
16	 enantiómero 1	Método H1 HPLC 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 38)	¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.04 (t, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.40 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.1 [MH]⁺; RT [Método H2 HPLC] = 3.613 minutos.
17	 enantiómero 2	Método H1 HPLC 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-carbonitrilo (Ejemplo 38)	¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 1.04 (t, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.40 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.1 [MH]⁺; RT [Método H2 HPLC] = 5.132 minutos.

18	 enantiómero 1	Método C21 HPLC 4-amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 36)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.29 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH]⁺; RT [Método C9 HPLC] = 2.133 minutos.
19	 enantiómero 2	Método C21 HPLC 4-amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (Ejemplo 36)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH]⁺; RT [Método C9 HPLC] = 2.558 minutos.

5

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



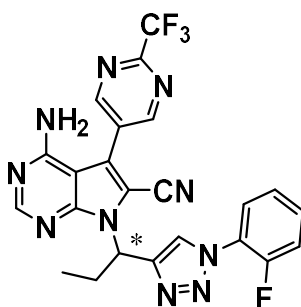
10

Una mezcla de 6-bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 51, 150 mg, 0.25 mmol) en NMP (2 mL) se añadió Zn(CN)₂ (59 mg, 0.5 mmol), dppf (14 mg, 0.025 mmol) y Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.025 mmol) bajo N₂ y la reacción se calentó bajo

5 irradiación con microondas durante 1.5 horas a 155°C. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (15 mL × 4). La capa de orgánicos combinados se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante elución de preparación HPLC con MeCN en agua (0.1% TFA) de 55% a 65% para dar 4-amino-7-{1-[1-(2,4-
10 difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (90 mg, 68%) como un sólido amarillo. Este sólido se purificó además mediante método E8 HPLC quiral, para alcanzar el Ejemplo 20, enantiómero 1. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (br s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS *m/z* = 526.2 [MH]⁺; RT [Método C17 HPLC] = 3.301
15 minutos.

La elución adicional proveyó el Ejemplo 21, enantiómero 2. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (br s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS *m/z* =
20 526.2 [MH]⁺; RT [Método C17 HPLC] = 7.568 minutos.

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

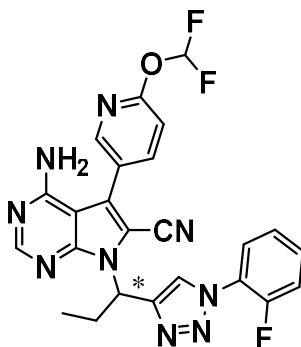


25 A una solución de 6-bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 52, 3.3 g, 6.238 mmol) en DMF (30 mL) se añadió Zn(CN)₂ (1.04 g, 8.82 mmol), dppf (0.65 g, 1.176 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0.57 g, 0.624 mmol) y la reacción se agitó en un reactor de microondas a 140°C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla se enfrió, se concentró y se diluyó con EtOAc (150 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (2 × 100
30 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó

5 mediante preparación HPLC para dar 4-amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo (1.7g, 56%) como un sólido blanco. El compuesto se purificó además mediante método C20B HPLC quiral para alcanzar el Ejemplo 23, enantiómero 1. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.92 (t, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H),
10 7.42 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS *m/z* = 509.2 [MH]⁺; RT [Método C5 HPLC] = 2.143 minutos.

La elución adicional proveyó el Ejemplo 23, enantiómero 2. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.92 (t, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.22 (s,
15 2H). LCMS *m/z* = 509.2 [MH]⁺; RT [Método C5 HPLC] = 2.585 minutos.

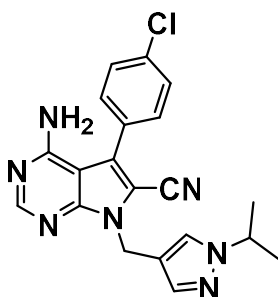
Ejemplo 24: 4-Amino-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero único



Se añadió cianuro de cobre (32 mg, 0.35 mmol) a una solución de 6-bromo-5-
20 [6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero único (Ejemplo 55, 66 mg, 0.12 mmol) en DMF (1 mL) la reacción se desgasificó con N₂ y se calentó a 165°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM (30 mL), se añadió 30% NH₄OH y la mezcla se agitó vigorosamente durante 45 minutos.
25 Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄OH 30% (30 mL), después se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El aceite naranja se suspendió en DCM/heptano y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido naranja. Esto se purificó mediante HPLC para rendir el compuesto base (27 mg,

- 5 44%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z = 506.3 $[\text{MH}]^+$

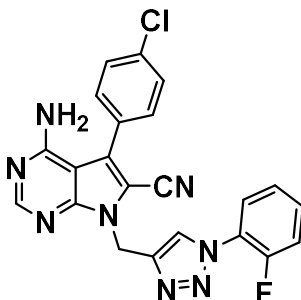
Ejemplo 25: 4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



10

- A una solución de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 43, 0.15 g, 0.34 mmol) en DMF (3 mL) se añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (40 mg, 0.50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg, 0.034 mmol) y dppf (38 mg, 0.068 mmol) y la reacción se agitó a 140°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante preparación HPLC para dar el compuesto base (25.6 mg, 19%) ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.35 (d, 6H), 4.46 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). LCMS m/z = 392.2 $[\text{MH}]^+$
- 15

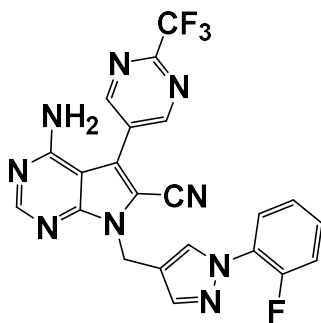
- 20 Ejemplo 26: 4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



Una mezcla de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 56, 20 mg, 0.04 mmol),

5 Zn(CN)₂ (4.71 mg, 0.04 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.84 mg, 0.002 mmol) y TFP (1.40 mg, 0.006 mmol) en DMF (0.4 mL) en un vial para microondas se purgó bajo Ar. La reacción se calentó después a 90 °C durante 18 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite® y el filtrado se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con MeOH:DCM
10 (0:100 a 5:95) para alcanzar el compuesto base (4.6 mg, 26%). ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.10 (s, 2H), 5.45 (br s, 2H), 7.28-7.58 (m, 7H), 7.92 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS *m/z* = 445.1[MH]⁺

Ejemplo 27: 4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo



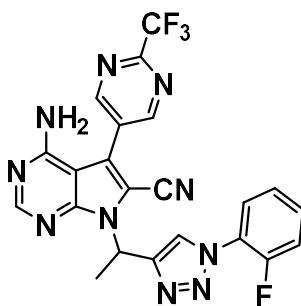
15

Una mezcla de 6-bromo-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 40, 1.5 g, 2.81 mmol), Zn(CN)₂ (660 mg, 5.63 mmol), Pd₂(dba)₃ (258 mg, 0.281 mmol), dppf (306 mg, 0.563 mmol) y DMF (15 mL) se agitó a 140 °C durante 1 horas bajo N₂
20 bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió, se concentró bajo presión reducida para dar un residuo el cual se purificó mediante columna de gel de sílice (eluido con DCM:MeOH = 10:1) para alcanzar el compuesto base (500 mg, rendimiento: 37.1%) como un sólido café. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.54 (s, 2H), 7.18 (br s, 2H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS *m/z* = 480.0 [MH]⁺
25

El material sólido se purificó además mediante columna de gel de sílice (eluido con gradiente 50-100% EtOAc/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro el cual se hizo una suspensión de la mezcla en etanol. La suspensión de la mezcla se enfrió durante 1 hora y se recolectó
30 mediante filtración por vacío, se lavó con mínimo etanol frío. El compuesto base se

5 obtuvo como un sólido cristalino (415 mg, 30.8%) después del desecado al alto vacío durante toda la noche. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 5.55 (s, 2H), 7.19 (br s, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS *m/z* = 480.0 [MH]⁺

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



A una solución de 6-bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 44, 0.2 g, 0.36 mmol) en DMF (6 mL) se añadió Zn(CN)₂ (64mg, 0.55mmol), Pd₂(dba)₃ (33 mg, 0.036 mmol) y dppf (40 mg, 0.072 mmol) bajo N₂ y la reacción se agitó a 140°C durante 1.5 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió, se dividió entre agua y EtOAc, las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante preparación HPLC para alcanzar el compuesto base (110 mg, 61.8%)

20 LCMS *m/z* = 495.1 [MH]⁺

Ejemplos 29 a 36

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al que se describió en el Ejemplo 28, a partir del material de inicio adecuado de bromo.

Ejemplo Núm.	Estructura	Material de inicio	Datos analíticos

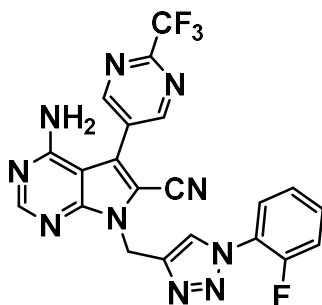
29 ^a		6-Bromo-7-{[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 41)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 5.53 (s, 2H), 7.00-7.30 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 498.2 [MH] ⁺
30 ^a		6-Bromo-5-[2-(difluoro metil)pirimidin-5-il]-7-{[1-(2-fluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 42)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 5.52 (s, 2H), 6.94-7.50 (m, 6H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 462.2 [MH] ⁺
31		6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 47)	LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] ⁺
32		6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 48)	LCMS <i>m/z</i> = 512.0 [MH] ⁺

33		6-Bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 45)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.06 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 513.1 [MH] ⁺
34		6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 49)	LCMS <i>m/z</i> = 509.1 [MH] ⁺
35		6-Bromo-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 52)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄): 0.93 (t, 3H), 2.60 (m, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.30-7.65 (m, 5H), 7.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.24 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.1 [MH] ⁺
36 ^a		6-Bromo-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 54)	LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH] ⁺

5

^a NMP se utilizó como el solvente de reacción, en lugar de DMF.

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



- Etapa 1: A una solución de N'-(7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida
10 (Preparación 60, 500 mg, 1.02 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió H₂O (2 mL), ácido 2-(trifluorometil) pirimidin-5-ilborónico (391 mg, 2.04 mmol), PdCl₂(dppf) (75 mg, 0.102 mmol) y K₂CO₃ (282 mg, 2.04 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 5 horas bajo N₂. La mezcla se enfrió, se mezcló y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (150 mL) la solución se lavó con salmuera (2x150 mL),
15 se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (1:20) para dar N'-(7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida como un sólido amarillo (300 mg, 57%). LCMS *m/z* = 511.2 [MH]⁺

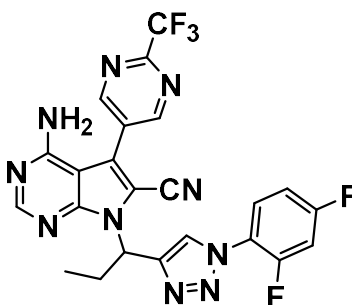
- 20 Etapa 2: A una solución de N'-(7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Etapa 1, 300 mg, 0.588 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió NH₃.H₂O (5 mL) y la reacción se agitó a 70° C durante 18 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió, se concentró para dar un sólido café (240 mg, 90%).

- 25 Etapa 3: A una solución que se enfrió con hielo del sólido de la Etapa 2, en DMF (4 mL) se añadió NBS (103 mg, 0.578 mmol) mediante alicuota durante 1 minuto y se permitió a la mezcla calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (1:20) para
30 dar el compuesto base como un sólido amarillo (140 mg, 50%).

5 LCMS m/z = 511.2 $[MH]^+$

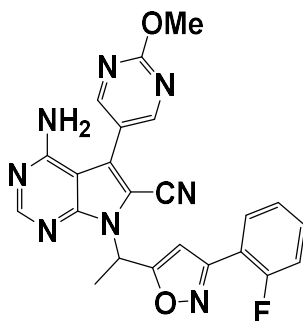
Etapa 4: A una solución del compuesto de la Etapa 3, (140 mg, 0.262 mmol) en DMF (4 mL) se añadió CuCN (71 mg, 0.787 mmol) en un vial para microondas. La solución se desgasificó con N₂ durante 2 minutos, después la reacción se calentó a 160 °C durante 2 horas bajo irradiación con microondas. La reacción se enfrió, se
10 filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante preparación HPLC para alcanzar el compuesto base como un sólido blanco (9.4 mg, 7%).
¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄): 5.83 (s, 2H), 7.33-7.49 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS m/z = 481.1 $[MH]^+$

Ejemplo 38: 4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
15



Una solución de 6-bromo-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 53, 170 mg, 0.29 mmol), Zn(CN)₂ (137 mg, 1.17 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.044 mmol) y
20 dppf (48 mg, 0.087 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 145 °C durante 2 horas bajo irradiación con microondas. La mezcla se enfrió, se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice eluido con MeOH:DCM (0:100 a 10:90) para alcanzar el compuesto deseado como un sólido café (80 mg, 52.44%). LCMS m/z = 527.0 $[MH]^+$

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



5

Etapa 1: A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Preparación 71, 1.2 g, 4.285 mmol) en DMF (8 mL) se añadió 18-Corona-6 (1.13 g, 4.285 mmol), K₂CO₃ (1.18 g, 8.571 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol (Preparación 128, 1.34 g, 4.714 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas, se evaporó hasta desecar al vacío, se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con salmuera (2 × 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de sílice de 20 g, se eluyó con MeOH:DCM (1:30) para dar 5-[1-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-7-il)etil]-3-(2-fluorofenil)isoxazol (1.42 g, 71%) como un sólido naranja. LCMS *m/z* = 468.9 [MH]⁺

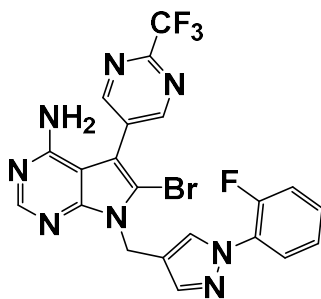
Etapa 2: A una solución del compuesto de la Etapa 1, (1.42 g, 3.04 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió NH₃•H₂O (5 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche a 90 °C en un tubo sellado y después de evaporó hasta desecar para dar 1-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-amina como un sólido blanco (1.3 g, 97.0%) la cual se utilizó en la Etapa 3. LCMS *m/z* = 450.0 [MH]⁺

Etapa 3: A una solución del compuesto de la Etapa 2, (1.3 g, 2.895 mmol) en dioxano (16 mL) se añadió H₂O (4 mL), ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (0.54 g, 3.474 mmol), PdCl₂(pddf)·DCM (0.21g, 0.289 mmol) y K₂CO₃ (0.8 g, 5.790 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se filtró, y se evaporó para desecar al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (1:20) para dar 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina como un sólido café (0.77 g, rendimiento 61%) la cual se utilizó en la Etapa 4. LCMS *m/z* = 432.1 [MH]⁺

5 Etapa 4: A una solución del compuesto de la Etapa 3, (0.77 g, 1.786 mmol) en DMF (15 mL) se añadió NBS (0.35 g, 1.965 mmol) mediante alicuota. La mezcla se agitó a 0 °C durante toda la noche, se concentró y se diluyó con EtOAc (80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 70 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para desecar al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna
10 sobre gel de sílice con MeOH:DCM (1:20) para dar 5-(4-amino-6-bromo-7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-ol como un sólido café (0.56 g, 62%) el cual se utilizó en la Etapa 5. LCMS *m/z* = 510.0, 512.0 [MH]⁺

Etapa 5: A una solución del compuesto de la Etapa 4, (560 mg, 1.1 mmol) en
15 DMF (15 mL) en un vial de microondas se añadió Zn(CN)₂ (193 mg, 1.65 mmol), dppf (123 mg, 0.22 mmol) y Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0.11 mmol). La mezcla se agitó en un reactor de microondas a 140 °C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (2 × 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante preparación
20 HPLC para dar el compuesto base (92.9 mg, 18%) como un sólido amarillo. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 2.06 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.98-7.17 (m, 3H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.74 (s, 2H). LCMS *m/z* = 457.2 [MH]⁺

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



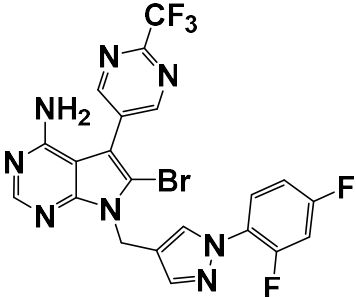
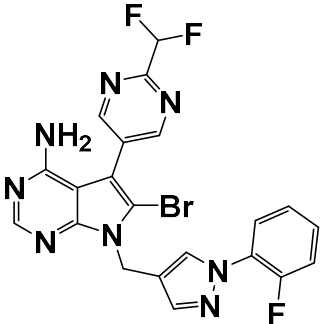
A una mezcla de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 57, 13 g, 28.6 mmol) y DCM (130 mL) se añadió NBS (5.09 g, 28.6 mmol) en muchas
30 porciones a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 60 minutos. La reacción se templó (solución de 5% NaHCO₃), se extrajo con DCM (150 mL × 3), se lavó

- 5 (salmuera, 100 mL × 1), se secó (Na₂SO₄) y el solvente se removió al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (elución con DCM:MeOH = 20:1) para alcanzar el compuesto base (13 g, 86%) como un sólido amarillo. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.54 (s, 2H), 5.65 (br s, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.81-7.82 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 532.9 [MH]⁺

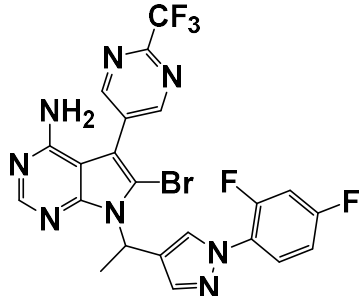
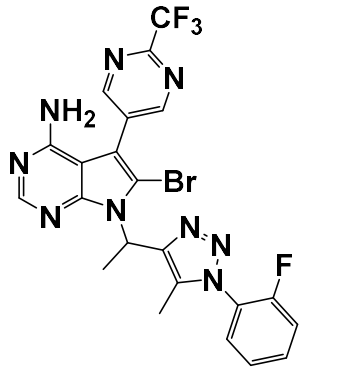
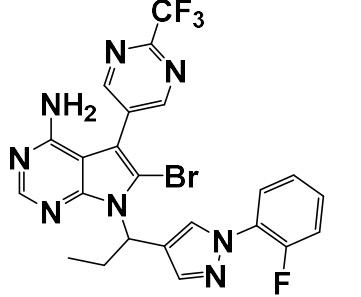
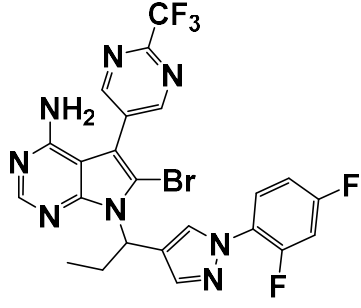
10

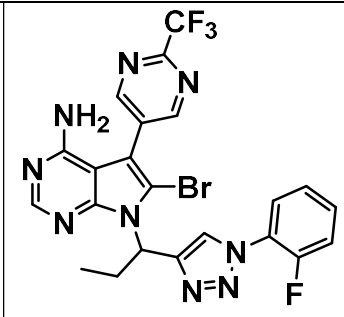
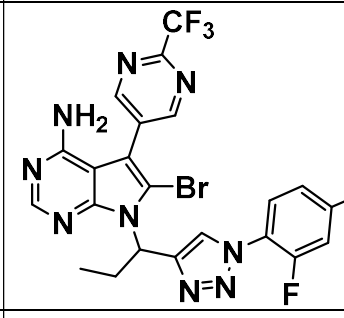
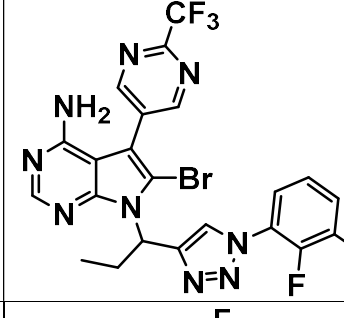
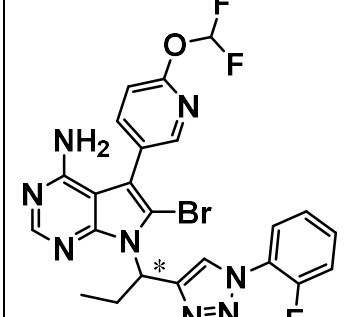
Ejemplos 41 a 55

Los siguientes ejemplos se prepararon siguiendo el procedimiento análogo que se describió en el Ejemplo 40, a partir del material de inicio adecuado pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

Ejemplo Núm.	Estructura	Material de inicio	Datos analíticos
41		7-[[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-(2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 279)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 5.46 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 550.9 y 552.9 [MH] ⁺
42		5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 204)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 5.46 (s, 2H), 6.61 (br s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.98 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 515.1 y 517.1 [MH] ⁺

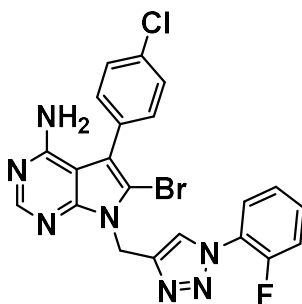
43		5-(4-Clorofenil)-7-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 254)	LCMS m/z = 447.1 [MH] ⁺
44		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 216)	LCMS m/z = 548.1 y 550.0 [MH] ⁺
45		7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 217)	LCMS m/z = 566.0 y 568.0 [MH] ⁺
46		5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 205)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 2.08 (d, 3H), 6.26 (br s, 1H), 6.54 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 8.98 (s, 2H). LCMS m/z = 529.1 y 531.1 [MH] ⁺
47		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 277)	LCMS m/z = 547.0 y 549.0 [MH] ⁺

48		7-[[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]etil]-5-[2-(trifluoro metil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 275)	LCMS m/z = 564.9 y 566.9 $[MH]^+$
49		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 273)	LCMS m/z 562.0 $[MH]^+$
50		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 271)	LCMS m/z = 561.0 y 563.0 $[MH]^+$
51		7-[[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluoro metil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 274)	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.84 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.25-7.40 (br s, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS m/z = 579.0 y 581.1 $[MH]^+$

52		7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 224)	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 1.03 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 5.19 (br s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41(m, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 562.0 [MH] ⁺
53		7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 235)	LCMS <i>m/z</i> = 580.1 [MH] ⁺
54		7-{1-[1-(2,3-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 187/188, Etapa 1)	LCMS <i>m/z</i> = 580.0 [MH] ⁺
55	 Enantiómero único	(+) 5-[6-(Difluoro metoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina, enantiómero 2 (Ejemplo 142)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.86 (t, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 561.1 [MH] ⁺

5

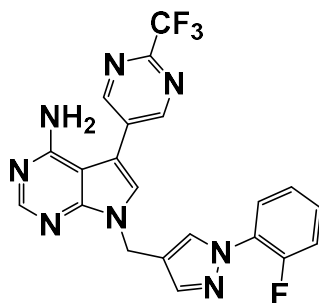
Ejemplo 56: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



5

CuI (19.6 mg, 0.102 mmol), base de Hünig (0.33 mL, 1.85 mmol) y 2-fluorofenil azida (35.6 mg, 0.259 mmol) se añadieron a una suspensión de 6-bromo-5-(4-clorofenil)-7-(prop-2-in-1-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 76, 67 mg, 0.19 mmol) en t-BuOH (0.5 mL) y tolueno (2 mL) y la reacción se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió NH₄OH (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para alcanzar el compuesto base (26mg, 28%) ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.20 (br s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 5H), 7.94 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.36 (m, 1H).
 15 LCMS *m/z* = 499.9 [MH]⁺

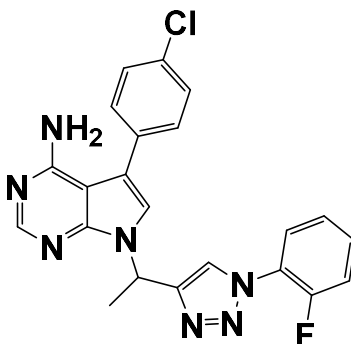
Ejemplo 57: 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina



20 Una mezcla de 7-((1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-yodo-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 55, 17 g, 39.2 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (16 g, 58.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.43 g, 1.96 mmol) y K₂CO₃ (13.5 g, 98 mmol) en DMF (170 mL) y agua (17 mL) se agitó a 85°C durante 6 horas bajo N₂. La mezcla resultante se filtró y se
 25 concentró para dar un sólido negro el cual se purificó mediante columna de gel de

5 sílice que se eluyó con éter de pet.:EtOAc (2:1) para alcanzar el compuesto base (13 g, 73%) como un sólido amarillo pálido. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): 5.25 (br s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H); 8.48 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS *m/z* = 455.1 [MH]⁺

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

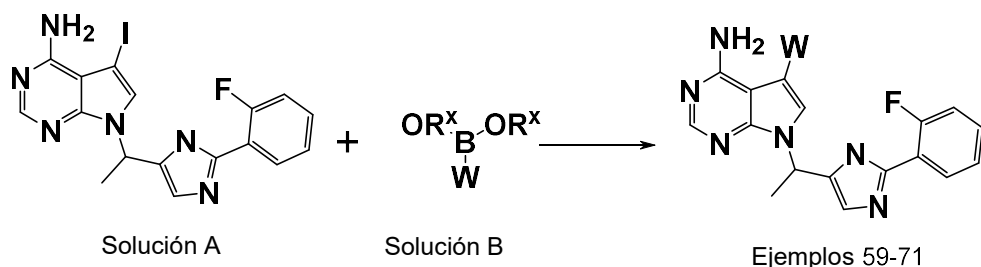


A una solución agitada de 7-(but-3-in-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 77, 800 mg, 2.70 mmol) en tolueno (24 mL) y tBuOH (8 mL) se añadió CuI (283 mg, 1.49 mmol), DIPEA (0.29 mL, 1.69 mmol) y después
15 se enfrió la mezcla en hielo. 1-Azido-2-fluorobenceno (676 mg, 4.87 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite®, se hizo pasar con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El sólido se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se
20 concentraron bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice que se eluyó con EtOAc/Hexano (60:40) para alcanzar el compuesto base, como un sólido amarillo pálido (550 mg, 46.9%). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.91 (d, 3H), 6.12-6.22 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.42-7.59 (m, 8H), 7.80 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.66 (s, 1H). LCMS *m/z* = 434.0
25 [MH]⁺

Ejemplos 59 a 71

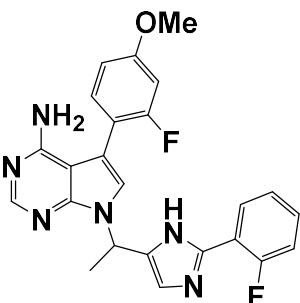
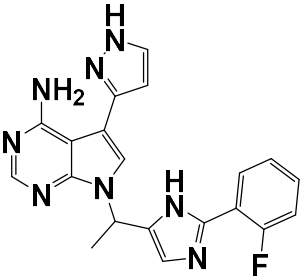
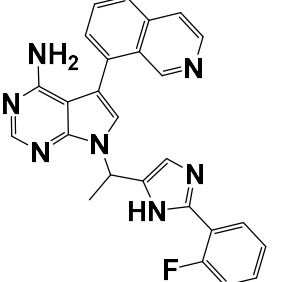
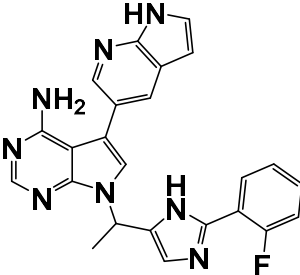
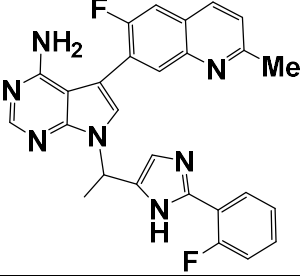
Los ejemplos 59 a 71 se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de paladio catalizado con ácido borónico de 7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 57) y 13 diferentes

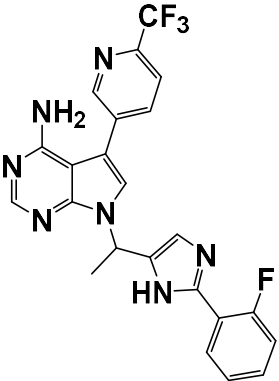
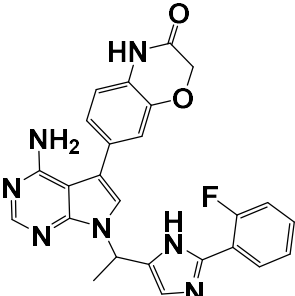
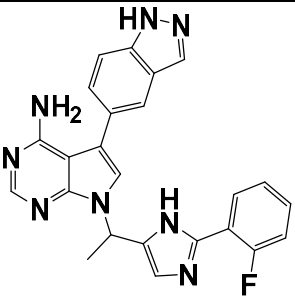
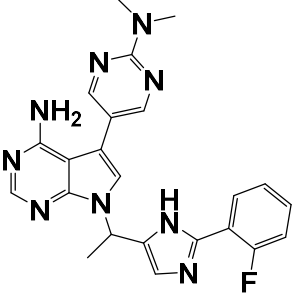
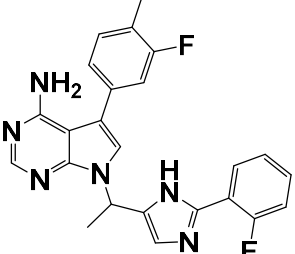
- 5 ácidos borónicos o ésteres mediante el uso del protocolo de reacción de nueve etapas que se describe a continuación.



- 10 1. Una solución de 0.3 M de ácido borónico o monómeros de éster en mezcla desgasificada de Dioxano:EtOH:H₂O (7:3:2) se preparó (solución B).
2. Una solución 0.2 M de 7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 57) en mezcla desgasificada de Dioxano:EtOH:H₂O (7:3:2) se preparó (solución A).
- 15 3. Se prepararon 10 mL de solución 2M de Na₂CO₃ en agua destilada desgasificada (solución C).
4. Se añadieron 500 µL de solución A (1.5 eq, 150 µmol) seguidos por 500 µL de solución B (1 eq, 100 µmol) para cada vial de reacción bajo condición de purga con argón.
- 20 5. 150 µL (3 eq, 300 µmol) de solución C se añadieron a cada vial.
6. Pd(PPh₃)₄ (0.1 eq., 10 µmol, 12 mg) se dispensaron como sólido bajo flujo de argón.
7. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas.
8. Las reacciones se filtraron y el solvente se evaporó en Thermo Explorer (1 hora, 5 torr, y 45 °C).
- 25 9. Se añadió 1 mL de DMSO a los productos crudos. Se diluyeron 10 µL de la solución DMSO en 200 µL con DMSO para análisis QC y la cantidad restante se envió para preparación HPLC para alcanzar los compuestos base.

Ejemplo Núm.	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos

59		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.43 minutos LCMS m/z = 447.25 [MH] ⁺
60		Método L2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.29 minutos LCMS m/z = 389.25 [MH] ⁺
61		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.32 minutos LCMS m/z = 450.27 [MH] ⁺
62		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.35 minutos LCMS m/z = 439.29 [MH] ⁺
63		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.38 minutos LCMS m/z = 482.29 [MH] ⁺

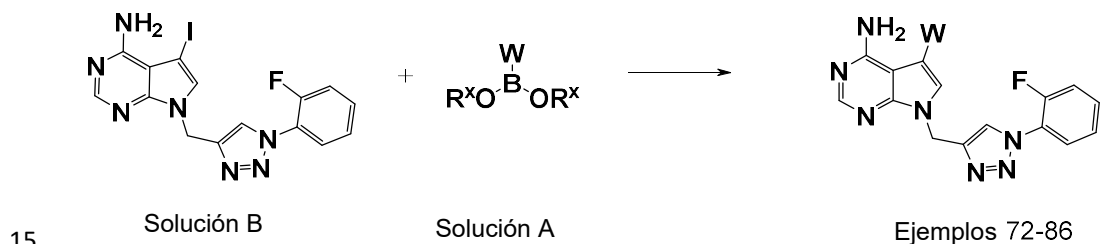
64		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.44 minutos LCMS m/z = 468.27 [MH] ⁺
65		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.34 minutos LCMS m/z = 470.3 [MH] ⁺
66		Método L2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.34 minutos LCMS m/z = 439.29 [MH] ⁺
67		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.36 minutos LCMS m/z = 444.32 [MH] ⁺
68		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.49 minutos LCMS m/z = 431.3 [MH] ⁺

69		Método L2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.46 minutos LCMS m/z = 466.27 [MH] ⁺
70		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.46 minutos LCMS m/z = 466.27 [MH] ⁺
71		Método L2 HPLC	RT [M1 HPLC] = 1.24 minutos LCMS m/z = 389.26 [MH] ⁺

5

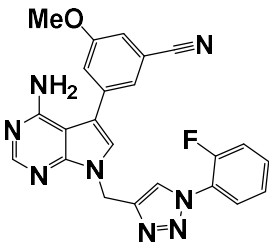
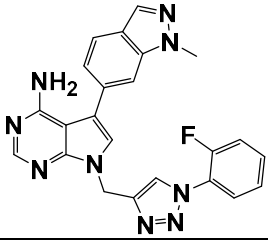
Ejemplos 72 a 86

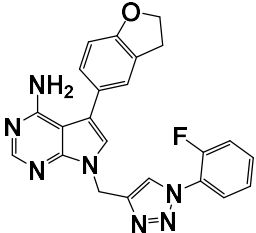
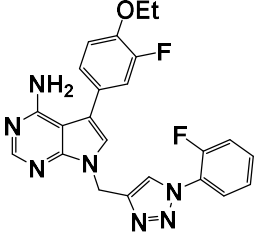
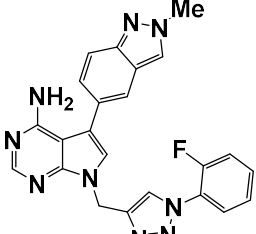
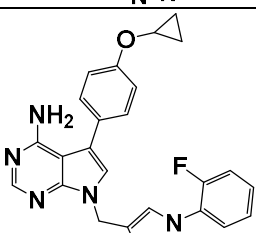
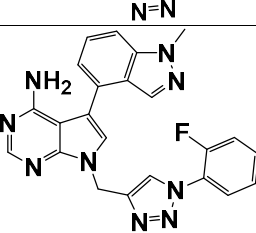
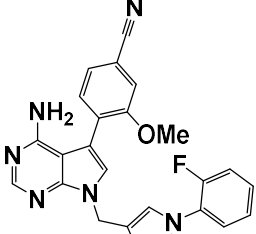
Los ejemplos 72 a 86 se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de paladio catalizada con ácido borónico de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41) y 15 diferentes ácidos borónicos o ésteres mediante el uso del protocolo de reacción de ocho etapas que se describe a continuación.

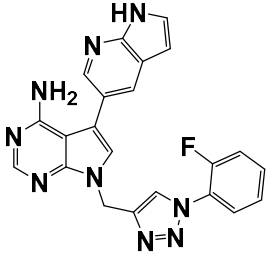
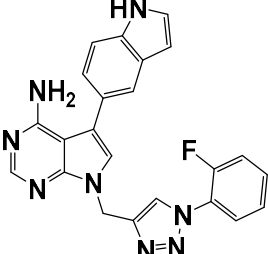
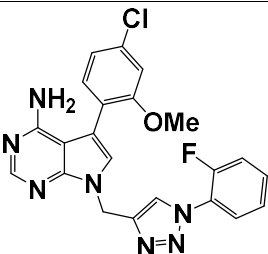
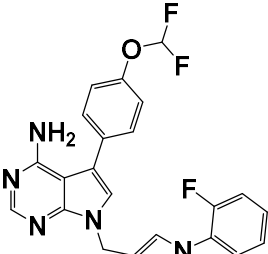
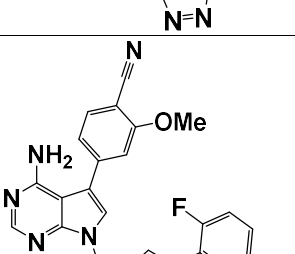
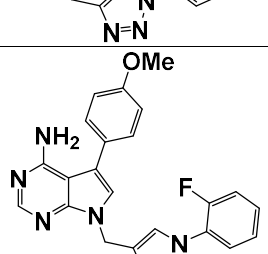


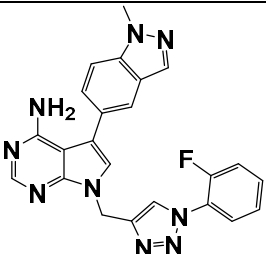
1. Una solución de 0.2 M de ácido borónico o monómeros de éster en mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) se preparó (solución A).

- 5 **2.** Una solución 0.2 M de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41) en mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) se preparó (solución B).
- 3.** Se añadieron 500 µL de solución A (1 eq., 100 µmol) seguidos por 500 µL de solución B (1 eq., 100 µmol) para cada vial de reacción bajo condición de
- 10 purga con argón.
- 4.** Se añadieron 98 mg (3 eq., 300 µmol) de Cs₂CO₃anhídrido a cada vial.
- 5.** PdCl₂ (dppf)·DCM (0.17 eq., 17 µmol, ~15 mg) se dispensaron bajo flujo de argón.
- 6.** Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas.
- 15 **7.** Las reacciones se filtraron y el solvente se evaporó en Thermo Explorer (1 hora, 5t torr., y 45 °C).
- 8.** Se añadió 1 mL de DMSO a los productos crudos. Se diluyeron 10 µL de la solución DMSO en 200 µL con DMSO para análisis QC y la cantidad restante se purificó mediante preparación HPLC para alcanzar los
- 20 compuestos base.

Ejemplo Núm.	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
72		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.48 minutos LCMS <i>m/z</i> = 441.3 [MH] ⁺
73		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.45 minutos LCMS <i>m/z</i> = 440.32 [MH] ⁺

74		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.46 minutos LCMS m/z = 428.27 [MH] ⁺
75		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.52 minutos LCMS m/z = 448.27 [MH] ⁺
76		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.41 minutos LCMS m/z = 440.32 [MH] ⁺
77		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.53 minutos LCMS m/z = 442.27 [MH] ⁺
78		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.44 minutos LCMS m/z = 440.28 [MH] ⁺
79		Método P1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.45 minutos LCMS m/z = 441.3 [MH] ⁺

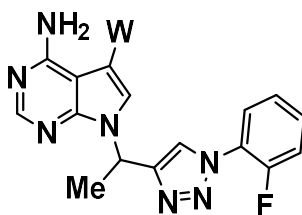
80		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.39 minutos LCMS m/z = 426.28 [MH] ⁺
81		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.44 minutos LCMS m/z = 425.3 [MH] ⁺
82		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.51 minutos LCMS m/z = 450.23 [MH] ⁺
83		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.75 minutos LCMS m/z = 452.27 [MH] ⁺
84		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.48 minutos LCMS m/z = 441.25 [MH] ⁺
85		Método N1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.46 minutos LCMS m/z = 416.28 [MH] ⁺

86		Método N2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.44 minutos LCMS m/z = 440.28 [MH] ⁺
----	---	----------------	---

5

Ejemplos 87 a 100

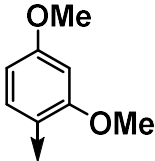
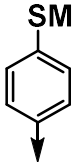
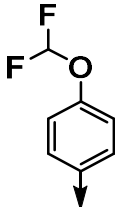
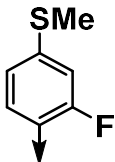
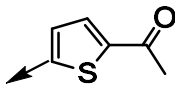
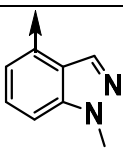
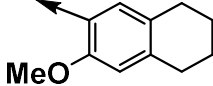
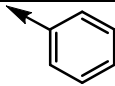
Los compuestos siguientes de estructura genérica:

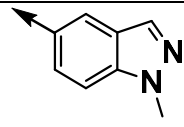
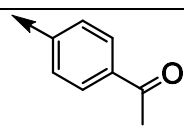
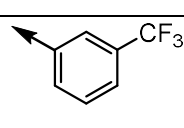
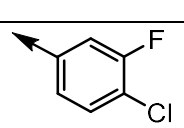
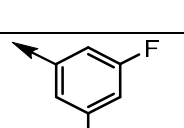
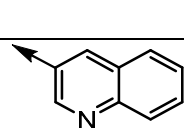


se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 10 1. Una solución de 0.2 M de ácido borónico adecuado en una mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) se preparó (solución A).
2. Una solución 0.2 M de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) en mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) se preparó (solución B).
- 15 3. 500 µL de solución A (1 eq., 100 µmol) seguido de 500 µL de solución B (1 eq., 100 µmol) se añadió a cada vial de reacción bajo Ar.
4. Se añadieron 98 mg (3 eq, 300 µmol) de Cs₂CO₃anhídrido a cada vial.
5. PdCl₂ (dppf)·DCM (0.17 eq, 17 µmol, ~15 mg) se dispensaron bajo Ar.
6. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas.
- 20 7. Las reacciones se filtraron y el solvente se evaporó al vacío.
8. Se añadió DMSO (1 mL) a los productos crudos y las soluciones se purificaron mediante HPLC de preparación para alcanzar los compuestos deseados.

Ejemplo Número	Estructura del Grupo W	Método de purificación	Datos analíticos

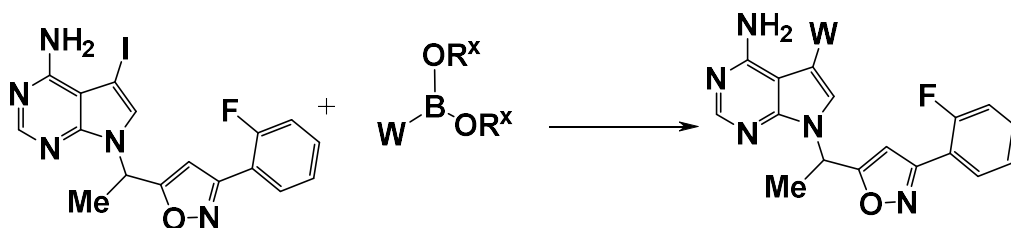
87		Método L1 HPLC	LCMS m/z = 460.22 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.47 minutos.
88		Método K1 HPLC	LCMS m/z = 446.31 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.56 minutos.
89		Método K1 HPLC	LCMS m/z = 466.27 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.55 minutos.
90		Método L1 HPLC	LCMS m/z = 464.18 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.5 minutos
91		Método L1 HPLC	LCMS m/z = 448.18 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.51 minutos
92		Método L1 HPLC	LCMS m/z = 454.23 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.47 minutos
93		Método L1 HPLC	LCMS m/z = 484.26 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.61 minutos
94		Método J1 HPLC	LCMS m/z = 400.29 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.49 minutos

95		Método L1 HPLC	LCMS m/z = 454.36 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.46 minutos
96		Método K1 HPLC	LCMS m/z = 442.24 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.48 minutos
97		Método K1 HPLC	LCMS m/z = 468.18 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.61 minutos
98		Método K1 HPLC	LCMS m/z = 452.15 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.61 minutos
99		Método J1 HPLC	LCMS m/z = 452.24 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.62 minutos
100		Método J1 HPLC	LCMS m/z = 451.3 [MH] ⁺ ; RT [Método M1 HPLC] = 1.51 minutos

5 ^a Se utilizó éster de boronato en lugar de ácido borónico. El enlace con la flecha indica el punto de unión del Grupo W.

Ejemplos 101 a 107

10 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de paladio catalizado con ácido borónico de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-yodo-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59) y 7 diferentes ácidos borónicos o ésteres de boronato mediante el uso del protocolo de reacción que se describe a continuación.



Solución B

Solución A

Ejemplos 101-107

5

1. Una solución de 0.2 M de ácido borónico o monómeros de éster en mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) se preparó (solución A).

2. Una solución 0.2 M de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-yl]etil}-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59) en mezcla desgasificada de DMF:H₂O (4:1) se preparó (solución B).

10

3. Se añadieron 500 µL de solución A (1 eq, 100 µmol) seguidos por 500 µL de solución B (1 eq, 100 µmol) para cada vial de reacción bajo condición de purga con argón.

4. Se añadieron 98 mg (3 eq, 300 µmol) de Cs₂CO₃anhídrido a cada vial.

15

5. PdCl₂ (dppf)-DCM (0.17 eq, 17 µmol, ~15 mg) se dispensaron bajo flujo de argón.

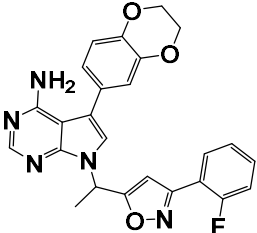
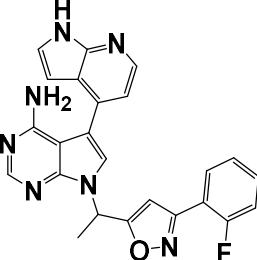
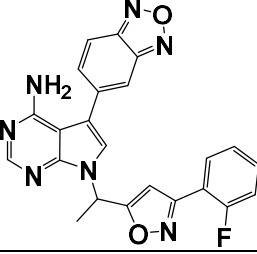
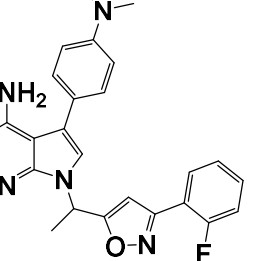
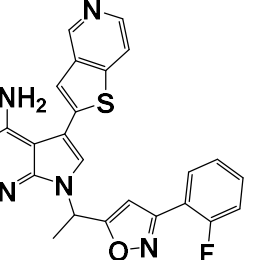
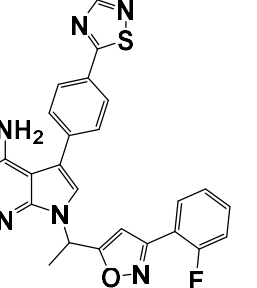
6. Cada vial de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas.

7. Las reacciones se filtraron y el solvente se evaporó en Thermo Explorer (1 hora, 5t torr, y 45 °C).

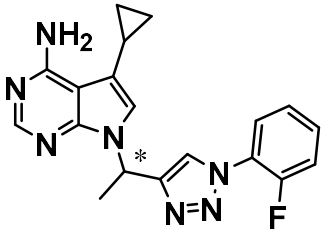
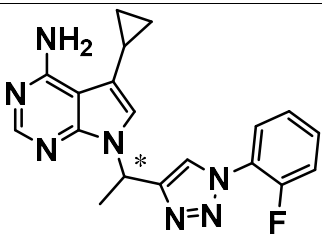
20

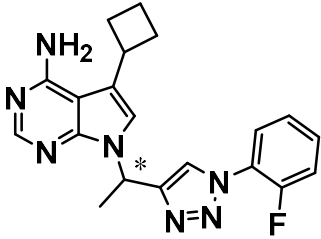
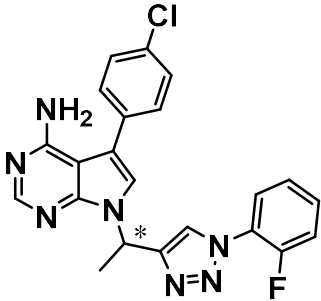
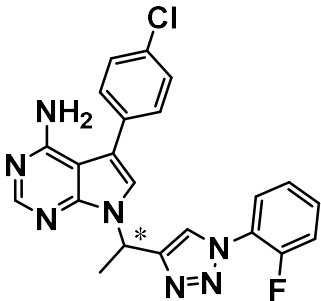
8. Se añadió 1 mL de DMSO a los productos crudos. Se diluyeron 10 µL de la solución DMSO en 200 µL con DMSO para análisis QC y la cantidad restante se purificó mediante preparación HPLC para alcanzar los compuestos base.

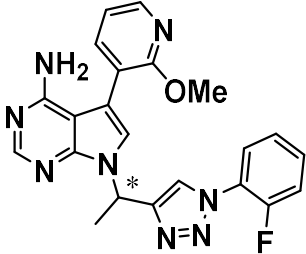
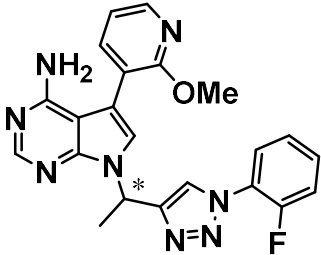
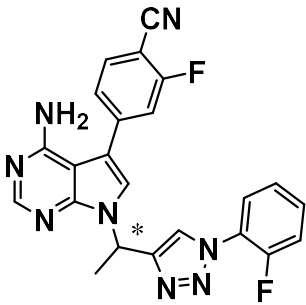
Ejemplo Núm.	Estructura	Método de purificación	Datos analíticos
101		Método L2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.52 minutos LCMS <i>m/z</i> = 469.22 [MH] ⁺

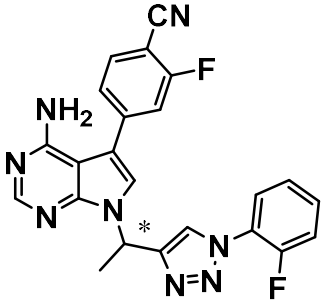
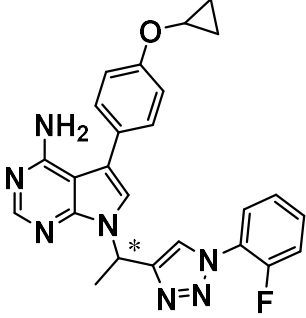
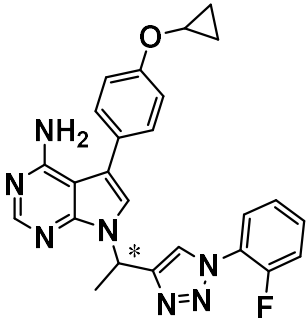
102		Método K1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.58 minutos LCMS m/z = 458.2 [MH] ⁺
103		Método L2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.49 minutos LCMS m/z = 440.28 [MH] ⁺
104		Método K1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.65 minutos LCMS m/z = 442.18 [MH] ⁺
105		Método K1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.6 minutos LCMS m/z = 443.2 [MH] ⁺
106		Método K1 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.49 minutos LCMS m/z = 457.12 [MH] ⁺
107		Método L2 HPLC	RT [Método M1 HPLC] = 1.68 minutos LCMS m/z = 484.13 [MH] ⁺

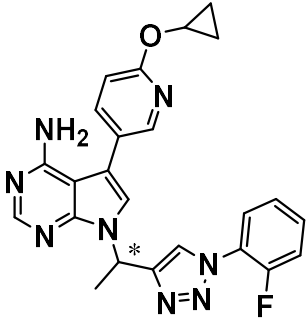
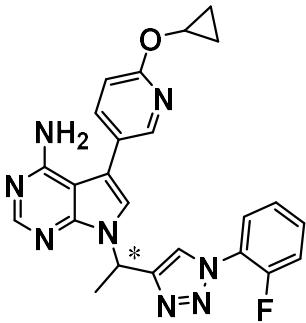
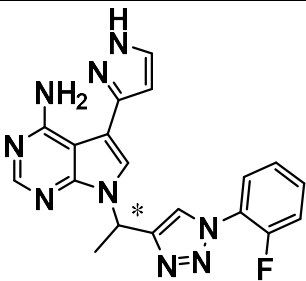
Los siguientes ejemplos se obtuvieron del compuesto racémico adecuado mediante HPLC quiral o condiciones SFC descritas.

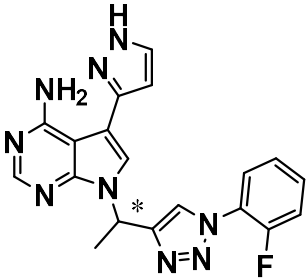
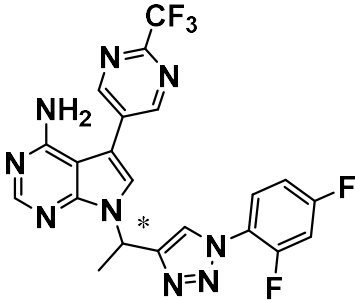
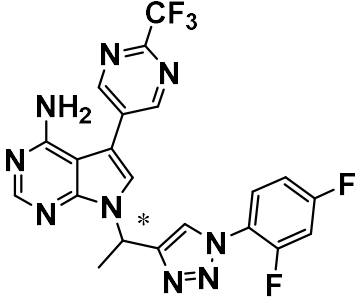
Ejemplo Núm.	Estructura	Método de separación Material de inicio	Datos analíticos
108	 Enantiómero 1	Método A7 SFC; 5-Ciclopropil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 238)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.52-0.58 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 364.4 [MH] ⁺ ; RT [Método A8 SFC] = 4.338 minutos
109	 Enantiómero 2	Método A7 SFC; 5-Ciclopropil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 238)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.52-0.58 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 364.4 [MH] ⁺ ; RT [Método A8 SFC] = 4.645 minutos

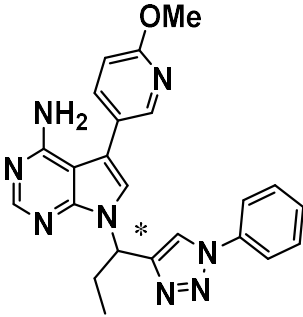
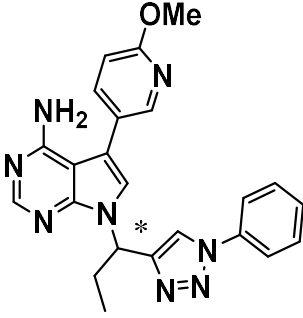
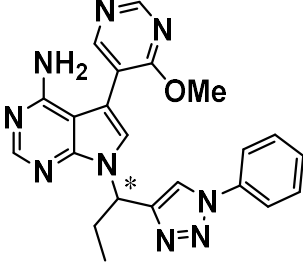
110	 Enantiómero 2	Método A9 SFC; 5-Ciclobutil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 247)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378.2 [MH] ⁺ ; RT [Método A8 SFC] = 5.199 minutos
111	 Enantiómero 1	Método A1 SFC; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 58)	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 2.12 (d, 3H), 5.48 (br s, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 8H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -51.12°; RT [Método A2 SFC] = 6.350 minutos
112	 Enantiómero 2	Método A1 SFC; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 58)	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) 2.12 (d, 3H), 5.49 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.32-7.60 (m, 8H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +48.3°; RT [Método A2 SFC] = 6.884 minutos

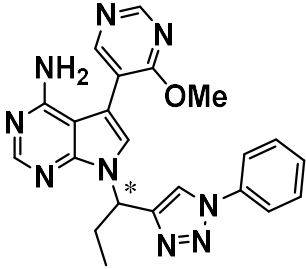
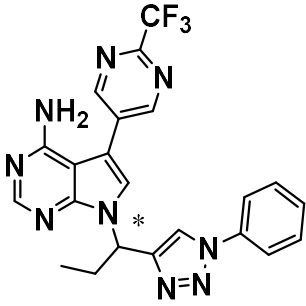
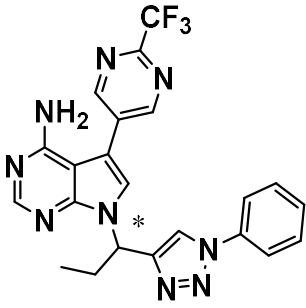
113	 Enantiómero 1	Método B1 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] etil}-5-[2-metoxi piridin-3-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 215)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH]⁺; [α]_DMeOH = -27.9°; RT [Método B2 SFC] = 5.598 minutos
114	 Enantiómero 2	Método B1 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] etil}-5-[2-metoxi piridin-3-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 215)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +32.6°; RT [Método B2 SFC] = 5.775 minutos
115	 Enantiómero 1	Método A1 SFC; 4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 239)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.95 (d, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443.0 [MH]⁺; RT [Método A2 SFC] = 6.451 minutos

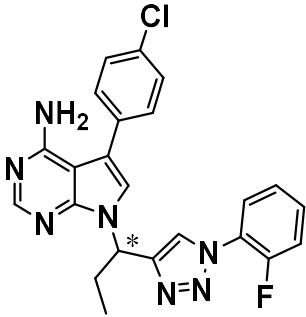
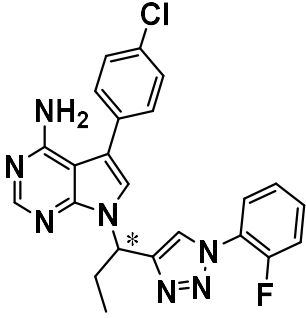
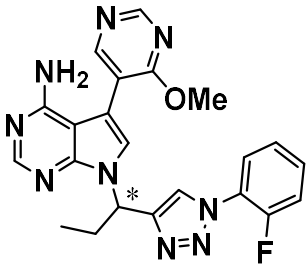
116	 Enantiómero 2	Método A1 SFC; 4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-fluorobenzonitrilo (Ejemplo 239)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 1.95 (d, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443.0 [MH]⁺; RT [Método A2 SFC] = 7.408 minutos
117	 Enantiómero 1	Método C1 SFC 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 212)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456.5 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +48.8°; RT [Método C2 SFC] = 6.871 minutos
118	 Enantiómero 2	Método C1 SFC 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 212)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456.5 [MH]⁺; [α]_DMeOH = -42.9°; RT [Método C2 SFC] = 7.555 minutos

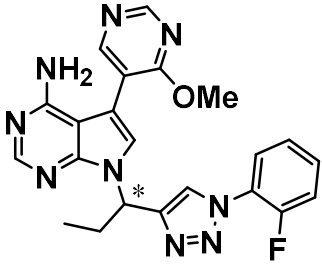
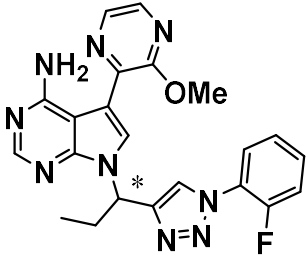
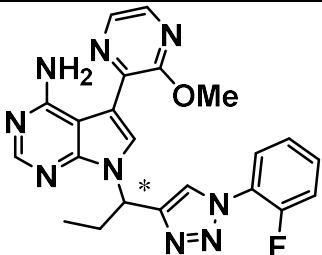
119	 Enantiómero 1	Método A3 SFC; 5-[4-(Ciclopropiloxi) piridin-3-il]-7-{1-[1-(2- fluorofenil)-1H-1,2,3- triazol-4-il]etil}-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 213)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53- 7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457.1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = - 48.8°; RT [Método A5 SFC] = 5.808 minutos
120	 Enantiómero 2	Método A3 SFC; 5-[4-(Ciclopropiloxi) piridin-3-il]-7-{1-[1-(2- fluorofenil)-1H-1,2,3- triazol-4-il]etil}-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 213)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53- 7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457.1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +50.1°; RT [Método A5 SFC] = 6.269 minutos
121	 Enantiómero 1	Método F1 HPLC 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)- 1H-1,2,3-triazol-4-il] etil}- 5-(1H-pirazol-3-il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 218)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 1.96 (d, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH] ⁺ ; RT [Método F3 HPLC] = 6.657 minutos

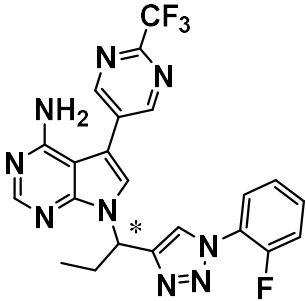
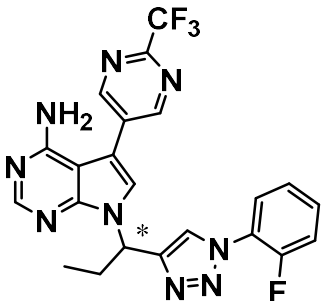
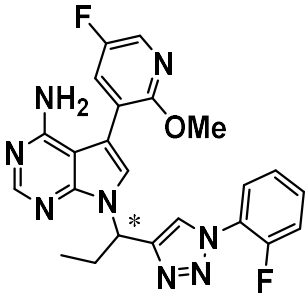
122	 Enantiómero 2	Método F1 HPLC 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrólo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 218)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 1.96 (d, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH] ⁺ ; RT [Método F3 HPLC] = 11.212 minutos
123	 Enantiómero 1	Método C20B HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 217)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.97 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54-7.70 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C5 HPLC] = 2.711 minutos
124	 Enantiómero 2	Método C20B HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 217)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.97 (d, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C5 HPLC] = 3.982 minutos

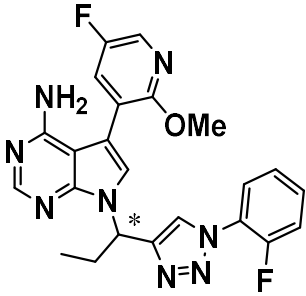
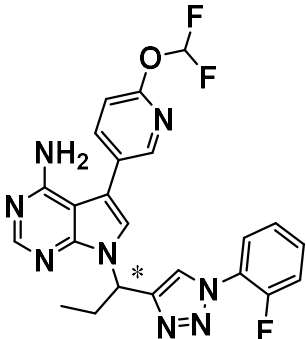
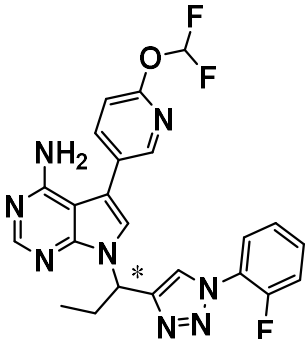
125	 Enantiómero 1	Método B4 HPLC; 5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 220)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 6.06 (t, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427.2 [MH] ⁺ ; RT [Método B2 HPLC] = 4.530 minutos
126	 Enantiómero 2	Método B4 HPLC; 5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 220)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 6.08 (t, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427.2 [MH] ⁺ ; RT [Método B2 HPLC] = 9.460 minutos
127	 Enantiómero 1	Método C4 SFC; 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 248)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.18 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -21.8°; RT [Método C2 SFC] = 6.113 minutos

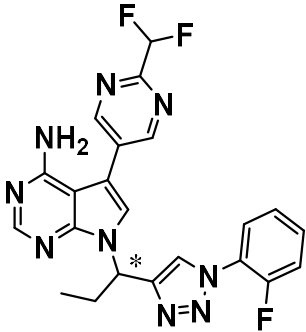
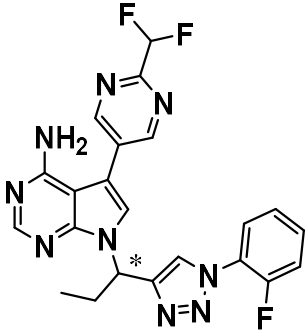
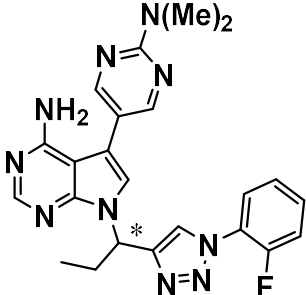
128	 Enantiómero 2	Método C4 SFC; 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 248)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +23.6°; RT [Método C2 SFC] = 6.382 minutos
129	 Enantiómero 1	Método B4 HPLC; 7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 219)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) : 0.87 (t, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.89 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH] ⁺ ; RT [Método E2 HPLC] = 10.002 minutos
130	 Enantiómero 2	Método B4 HPLC; 7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 219)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.86 (t, 3H), 2.33-2.43 (m, 2H), 6.11 (t, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.29 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH] ⁺ ; RT [Método E2 HPLC] = 12.342 minutos

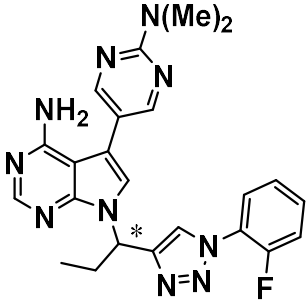
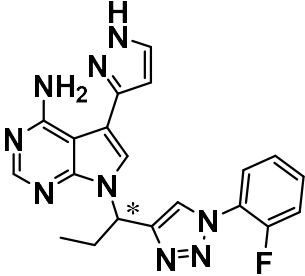
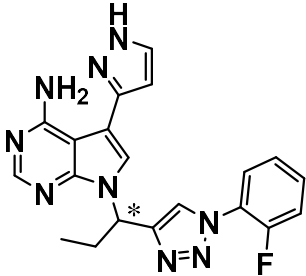
131	 Enantiómero 1	Método A7 SFC; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 211)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448.2 [MH] ⁺ ; RT[Método A8 SFC] = 6.274 minutos
132	 Enantiómero 2	Método A7 SFC; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 211)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448.2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +53.2°; RT [Método A8 SFC] = 7.088 minutos
133	 Enantiómero 1	Método B4 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxi pirimidin-5-il]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 244)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.85 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -18.2°; RT [Método B2 SFC] = 5.194 minutos

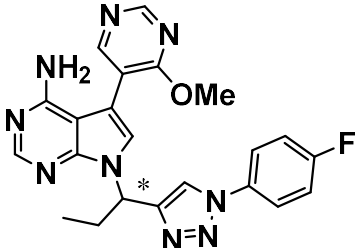
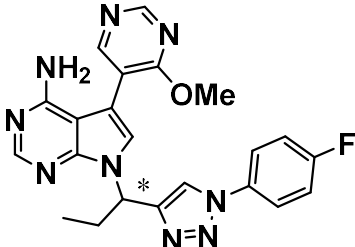
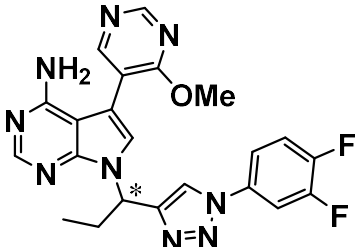
134	 Enantiómero 2	Método B4 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxi pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 244)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +20.6 °; RT [Método B2 SFC] = 5.597 minutos
135	 Enantiómero 1	Método D1 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[3-metoxi pirazin-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 251)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_DMeOH = -98.9°; RT [Método D2 SFC] = 8.390 minutos
136	 Enantiómero 2	Método D1 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[3-metoxi pirazin-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 251)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +87.6°; RT [Método D2 SFC] = 9.059 minutos

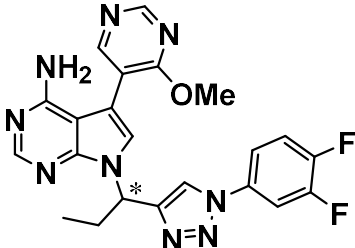
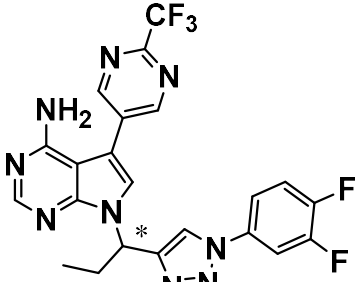
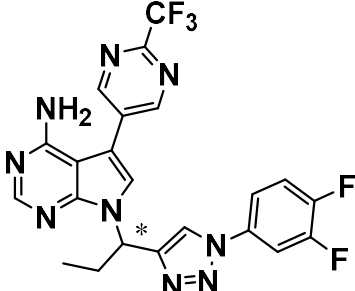
137	 Enantiómero 1	Método C29 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 224)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺ ; RT[Método C6 HPLC] = 3.893 minutos
138	 Enantiómero 2	Método C29 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 224)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺ ; RT [Método C6 HPLC] = 5.176 minutos
139	 Enantiómero 1	Método C5 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 223)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +37.1°; RT [Método C2 SFC] = 2.90 minutos

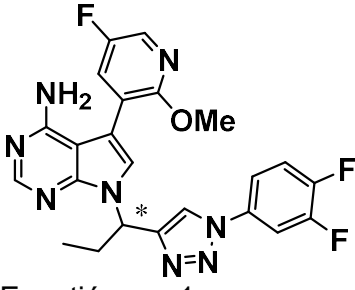
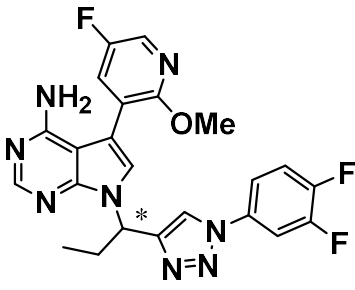
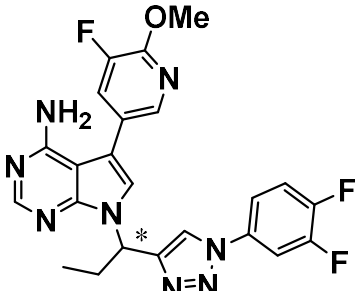
140	 Enantiómero 2	Método C5 SFC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 223)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.1 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -33.7°; RT [Método C2 SFC] = 3.19 minutos
141	 Enantiómero 1	Método B4 SFC; 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 240)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -31.7°; RT [Método B2 SFC] = 6.160 minutos
142	 Enantiómero 2	Método B4 SFC; 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 240)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +37.1°; RT [Método B2 SFC] = 7.065 minutos

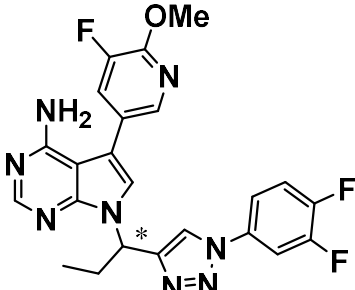
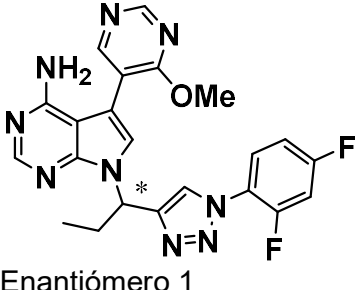
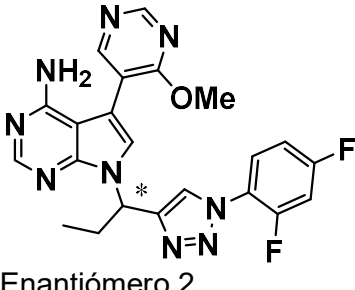
143	 Enantiómero 1	Método C22A HPLC; 5-[2-(Difluorometil) pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2- fluorofenil)-1H-1,2,3- triazol-4-il]propil}-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 221)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.88-7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C7 HPLC] = 2.873 minutos
144	 Enantiómero 2	Método C22A HPLC; 5-[2-(Difluorometil) pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2- fluorofenil)-1H-1,2,3- triazol-4-il]propil}-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 221)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.88-7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH] ⁺ ; RT [Método C7 HPLC] = 3.931 minutos
145	 Enantiómero 1	Método C24A HPLC; 5-[2-(Dimetilamino) pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2- fluorofenil)-1H-1,2,3- triazol-4-il]propil}-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 222)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 6.08 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56- 7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459.2 [MH] ⁺ ; RT [Método A HPLC] = 1.278 minutos

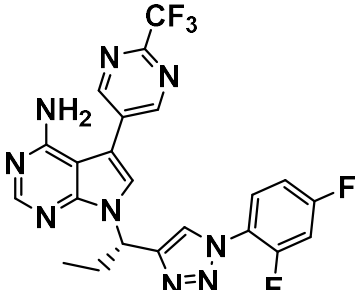
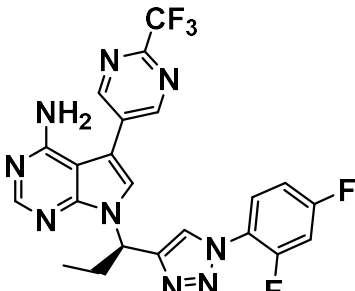
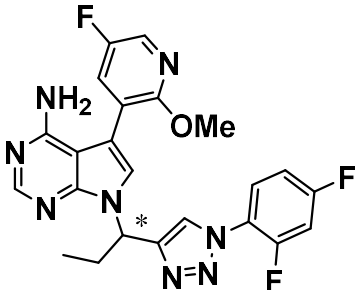
146	 Enantiómero 2	Método C24A HPLC; 5-[2-(Dimetilamino) pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 222)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 6.08 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459.2 [MH] ⁺ ; RT [Método A HPLC] = 1.278 minutos
147	 Enantiómero 1	Método F2 HPLC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 226)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 0.96 (t, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] ⁺ ; RT [Método D3 HPLC] = 4.538 minutos
148	 Enantiómero 2	Método F2 HPLC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 226)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 0.96 (t, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] ⁺ ; RT [Método D3 HPLC] = 5.961 minutos

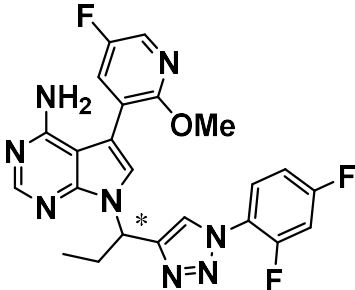
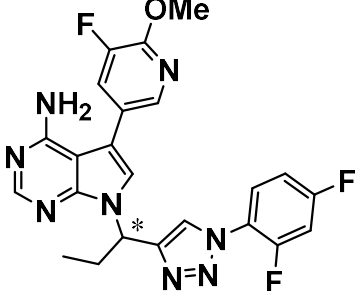
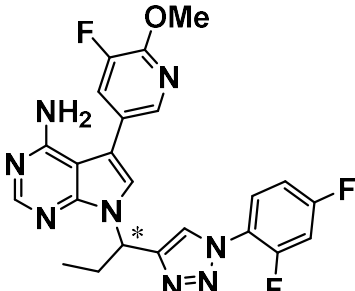
149	 Enantiómero 1	Método A4 SFC; 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)- 1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-[4-metoxi pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 241)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.29 (br s, 2H), 7.42- 7.48 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.01 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +24.1°; RT [Método A5 SFC] = 6.959 minutos
150	 Enantiómero 2	Método A4 SFC; 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)- 1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-[4-metoxi pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 241)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42- 7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.01 [MH]⁺; [α]_DMeOH = -23.8°; RT [Método A5 SFC] = 7.770 minutos
151	 Enantiómero 1	Método A3 SFC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[4- metoxipirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 245)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465.3 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +28.5°

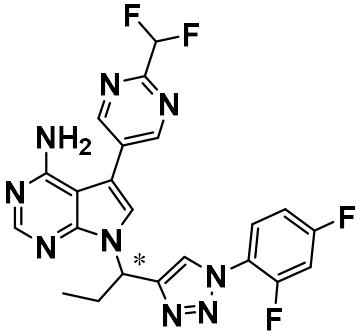
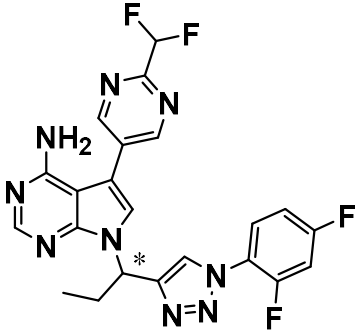
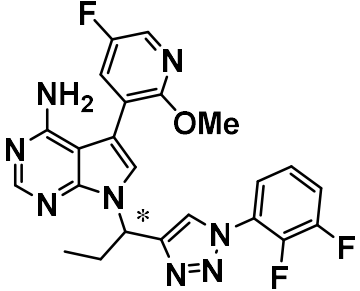
152	 Enantiómero 2	Método A3 SFC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[4- metoxipirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 245)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆): 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH= -22.5°
153	 Enantiómero 1	Método G2 HPLC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 227)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.85 (t, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.2 [MH] ⁺ ; RT [Método G1 HPLC] = 6.820 minutos
154	 Enantiómero 2	Método G2 HPLC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 227)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.87 (t, 3H), 2.34-2.43 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.1 [MH] ⁺ ; RT [Método G1 HPLC] = 9.739 minutos

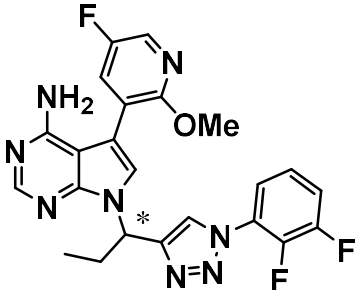
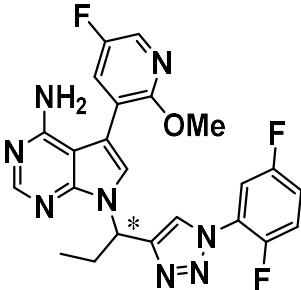
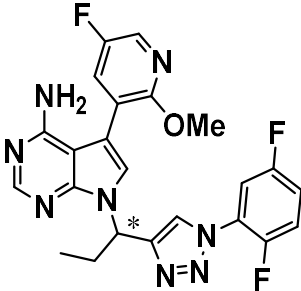
155	 Enantiómero 1	Método B6 HPLC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-(5-fluoro-2- metoxipiridin-3-il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 228)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.07 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B2 HPLC] = 3.866 minutos
156	 Enantiómero 2	Método B6 HPLC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-(5-fluoro-2- metoxipiridin-3-il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 228)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B2 HPLC] = 5.840 minutos
157	 Enantiómero 1	Método B5 HPLC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-(5-fluoro-6- metoxipiridin-3-il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 229)	¹HNMR (400MHz, MeOD-d₄) 0.85 (t, 3H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B2 HPLC] = 4.327 minutos

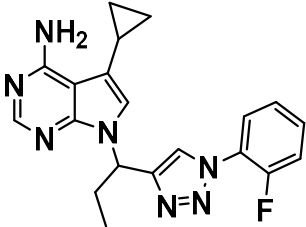
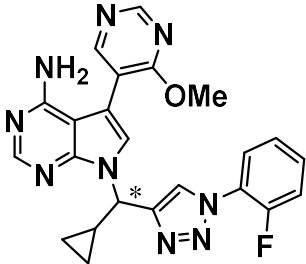
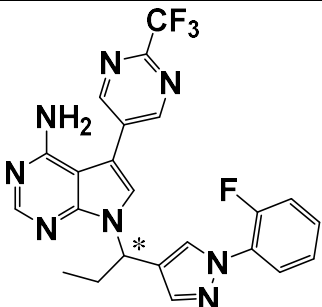
158	 Enantiómero 2	Método B5 HPLC; 7-{1-[1-(3,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-(5-fluoro-6- metoxipiridin-3-il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 229)	¹ HNMR (400MHz, MeOD-d ₄) 0.84 (t, 3H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] ⁺ ; RT [Método B2 HPLC] = 5.926 minutos
159	 Enantiómero 1	Método A6 SFC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[4- metoxipirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 246)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62- 7.70 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464.2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +23.2 °; RT [Método A5 SFC] = 6.709 minutos
160	 Enantiómero 2	Método A6 SFC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[4- metoxipirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 246)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62- 7.70 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464.2 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -23.5°; RT [Método A5 SFC] = 7.063 minutos

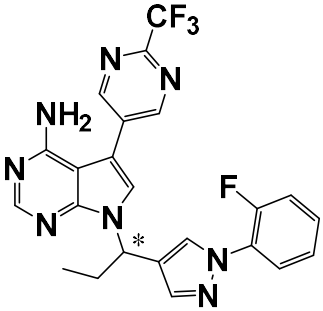
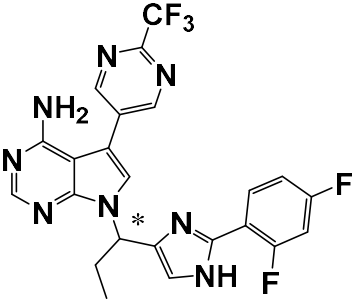
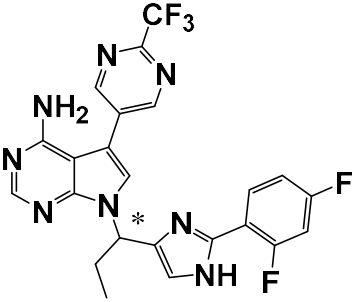
161	 Enantiómero 1	Método C21 HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 235)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.0 [MH]⁺; RT [Método C9 HPLC] = 4.472 minutos (+) rotación óptica
162	 Enantiómero 2	Método C21 HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 235)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.0 [MH]⁺; RT [Método C9 HPLC] = 4.841 minutos (-) rotación óptica
163	 Enantiómero 1	Método B6 HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-(5-fluoro-2- metoxipiridin-3-il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 231)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.38 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59-7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B3 HPLC] = 7.019 minutos

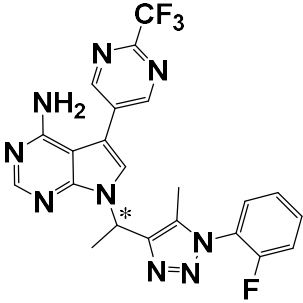
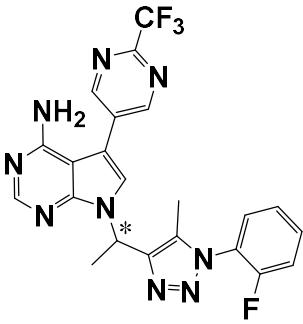
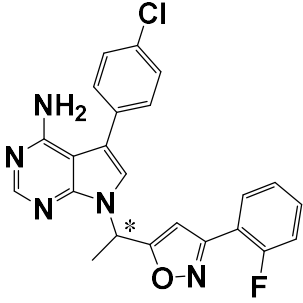
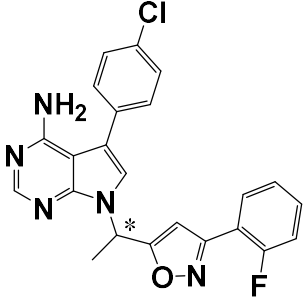
164	 Enantiómero 2	Método B6 HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 231)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.32-2.36 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.40 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59-7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B3 HPLC] = 9.528 minutos
165	 Enantiómero 1	Método B5 HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 232)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B2 HPLC] = 4.230 minutos
166	 Enantiómero 2	Método B5 HPLC; 7-{1-[1-(2,4-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 232)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]⁺; RT [Método B2 HPLC] = 10.052 minutos

167	 Enantiómero 1	Método F8 HPLC; 5-[2-(Difluorometil) pirimidin-5-il]-7-{1-[1- (2,4-difluorofenil)-1H- 1,2,3-triazol-4-il]propil}- 7H-pirrólo[2,3- d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 230)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.38-2.42 (m, 2H), 6.15 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH]⁺; RT [Método C5 HPLC] = 3.056 minutos
168	 Enantiómero 2	Método F8 HPLC; 5-[2-(Difluorometil) pirimidin-5-il]-7-{1-[1- (2,4-difluorofenil)-1H- 1,2,3-triazol-4-il]propil}- 7H-pirrólo[2,3- d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 230)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.37-2.42 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.79 (br s, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.1 [MH]⁺; RT [Método C5 HPLC] = 4.166 minutos
169	 Enantiómero 1	Método C30 HPLC; 7-{1-[1-(2,3-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4- il]propil}-5-[5-(fluoro-2- metoxipirimidin-3-il)-7H- pirrólo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 233)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [Método C10 HPLC] = 2.190 minutos

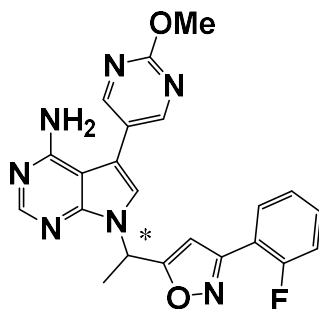
170	 Enantiómero 2	Método C30 HPLC; 7-{1-[1-(2,3-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[5-(fluoro-2-metoxipirimidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-amina (Ejemplo 233)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [Método C10 HPLC] = 2.511 minutos
171	 Enantiómero 1	Método C30 HPLC; 7-{1-[1-(2,5-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 234)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [Método C10 HPLC] = 2.214 minutos
172	 Enantiómero 2	Método C30 HPLC; 7-{1-[1-(2,5-Difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 234)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH]⁺; RT [Método C10 HPLC] = 2.570 minutos

173	 Enantiómero 1	Método C3 SFC; 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 236)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378.4 [MH]⁺; [α]_DMeOH = -26.0°; RT [Método C2 SFC] = 5.618 minutos
174	 Enantiómero 1	Método D4 SFC; 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 243)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 458.1 [MH]⁺; [α]_DMeOH = +29.5°; RT [Método D2 SFC] = 8.319 minutos
175	 Enantiómero 1	Método C33 HPLC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 271)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.83 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483.2 [MH]⁺; RT [Método C12 HPLC] = 3.70 minutos

176	 Enantiómero 2	Método C33 HPLC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)- 1H-pirazol-4-il]propil}-5- [2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4- amina (Ejemplo 271)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.83 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483.2 [MH]⁺; RT [Método C12 HPLC] = 4.460 minutos
177	 Enantiómero 1	Método C20B HPLC; 7-{1-[2,4-Difluoro fenil)- 2H-imidazol-4-il]propil}- 5-[2-(trifluoro metil) pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 276)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.82 (t, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [MH]⁺; RT [Método C2 HPLC] = 2.994 minutos
178	 Enantiómero 2	Método C20B HPLC; 7-{1-[2,4-Difluoro fenil)- 2H-imidazol-4-il]propil}- 5-[2-(trifluoro metil) pirimidin-5-il]-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidin-4- amina (Ejemplo 276)	¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.82 (t, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [MH]⁺; RT [Método C2 HPLC] = 3.524 minutos

179	 Enantiómero 1	Método C34 HPLC; 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 273)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.98 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 6.31 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺ ; RT [Método F5 HPLC] = 3.796 minutos
180	 Enantiómero 2	Método C34 HPLC 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 273)	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) 1.98 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 6.31 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺ ; RT [Método F5 HPLC] = 4.868 minutos
181	 Enantiómero 1	Método C1 SFC; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 258)	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃): 2.01 (d, 3H), 5.18 (br s, 2H), 6.46 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.95 (t, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = +23.3°; RT [Método C2 SFC] = 2.90 minutos
182	 Enantiómero 2	Método C1 SFC; 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 258)	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃): 2.01 (d, 3H), 5.18 (br s, 2H), 6.46 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.95 (t, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.3 [MH] ⁺ ; [α] _D MeOH = -22.3°

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



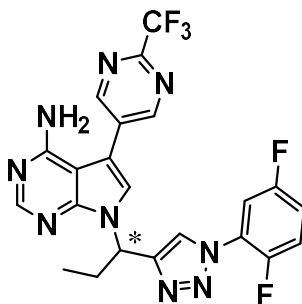
A una disolución agitada de 7-{1-[3-(2-fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59, 1 g, 2.226 mmol) en EtOH:H₂O (30 ml, 4:1) se añadió ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (0.514 g, 3.34 mmol) y Na₂CO₃ (0.944 g, 8.904 mmol). Se desgasificó la mezcla de la reacción con Ar durante 15 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0.154 g, 0.134 mmol), asimismo, se calentó la reacción a 90° C durante 6 horas. La mezcla enfriada se concentró para el secado en *vacuo*, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se evaporaron para el secado y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para producir el compuesto del título (530 mg, 55%) como un sólido blanquecino. Éste se cobminó con el producto de una reacción paralela (210 mg).

El producto se purificó mediante el método SFC A7 quiral para producir el Ejemplo 183, enantiómero 1, (-) 7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (238.5 mg). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.95 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.63 (s, 2H). LCMS *m/z* = 432.3 [MH]⁺; RT [método SFC A8] = 7.434 min; [α]_D MeOH = -11.7°.

La elución adicional proporcionó el Ejemplo 184, enantiómero 2, (+) 7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (323.8 mg). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.95 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (s,

- 5 1H), 7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.63 (s, 2H). LCMS m/z = 432.3 $[MH]^+$; RT [método SFC A8] = 8.212 min; $[\alpha]_D$ MeOH = +12.6°.

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

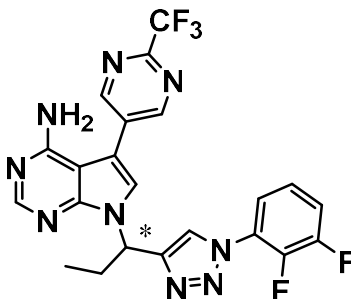


- 10 Etapa 1: A una disolución de 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 49, 400 mg, 0.83 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) bajo N_2 , se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (250 mg, 0.91 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (61 mg, 0.08 mmol), K_2CO_3 (344 mg, 2.49 mmol) y se calentó la reacción a 85 °C
- 15 durante 6 horas. La mezcla enfriada se evaporó bajo presión reducida y el residuo purificado por HPLC para producir 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (125 mg, 30%).

- Etapa 2: El producto racémico se purificó adicionalmente mediante HPLC
- 20 quiral utilizando el Método C31 para producir 7-{1-[1-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1, Ejemplo 185, como un sólido blanco (77 mg). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.78 (br s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.07 (s, 2H).
- 25 LCMS m/z = 502.1 $[MH]^+$ RT [Método HPLC C10] = 2.318 min.

- La elución adicional proporcionó enantiómero 2, Ejemplo 186, como un sólido blanco, (46 mg). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.84 (br s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 $[MH]^+$ RT [Método HPLC C10] =
- 30 2.871 min.

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



- Etapa 1: 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina se preparó a partir de 7-
10 {1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 50) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina, siguiendo un procedimiento similar a al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 185/186.

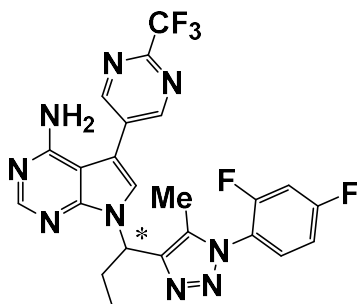
- Etapa 2: El compuesto de la Etapa 1 se purificó mediante el método HPLC
15 quiral F9, para producir 7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.72 (br s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.07 (s, 2H).

LCMS *m/z* = 502.1 [MH]⁺; RT [Método HPLC C10] = 2.311 min.

- 20 y enantiómero 2, ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 6.72 (br s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS *m/z* = 502.1 [MH]⁺; RT [Método HPLC C10] = 2.843 min

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

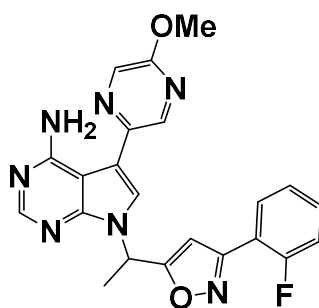


5

A una disolución de N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 9, 2.8 g, 4.92 mmol) en dioxano se añadió NH₄OH (25 ml) y el tubo sellado se calentó a 100 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó por prep-HPLC para proporcionar 7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanco (1.9 g, 75%). El sólido se separó mediante HPLC utilizando una columna CHIRALPAK IC para producir enantiómero 1 (700 mg, 36%). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄): 0.87 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.98 (s, 2H). LCMS *m/z* = 516.2 [MH]⁺; RT [método HPLC C13] = 2.297 min;

La elución adicional proporcionó enantiómero 2 (725 mg, 38%). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄): 0.87 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.98 (s, 2H). LCMS *m/z* = 516.2 [MH]⁺; RT [método HPLC C13] = 3.405 min.

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



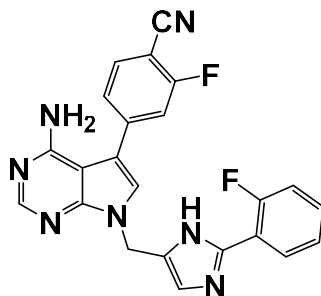
25

203

5 Una disolución agitada de 7-{1-[3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 59, 100 mg, 0.226 mmol), 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina (105 mg, 0.445 mmol) y K₃PO₄ (189 mg, 0.89 mmol) en dioxano:agua (2.5 ml, 4:1) se desgasificó con N₂ durante 30 min. A lo anterior se añadió Pd₂(dba)₃ (20.38 mg, 0.022 mmol) seguido por SPhos
10 (18.25 mg, 0.045 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min y se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y EtOAc, y el agua se extrae adicionalmente con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con MeOH:DCM (0:100-1:10) seguido por prep-TLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (18.5 mg, 19.3%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.98 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.56 (q, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.89 (s, 1H). LCMS *m/z* = 432.2 [MH]⁺

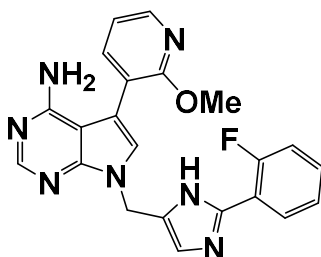
20 Ejemplo 192: 4-(4-Amino-7-{[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo



Una disolución agitada de 7-{[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 58, 100 mg, 0.23 mmol), (4-cyano-3-fluorofenil) (76.76 mg, 0.46 mmol) y Na₂CO₃ (97.47 mg, 0.92 mmol) en EtOH:agua
25 (4:1, 5 ml) se desgasificó con N₂ durante 30 mins. A lo anterior se añadió Pd(PPh₃)₄ (15.9 mg, 0.014 mmol) y la suspensión café resultante se calentó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos combinados se lavaron con agua,
30 salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con

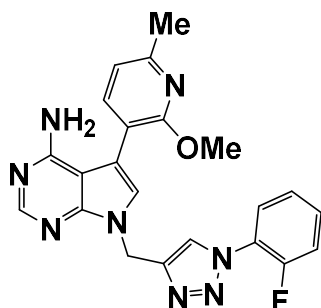
- 5 MeOH:DCM (0:100-1:10) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (24 mg, 24.4%). ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) : 5.58 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.93 (t, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.40 (s, 1H). LCMS *m/z* = 428 [MH]⁺

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



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco (235 mg, 41%) en una manera análoga al Ejemplo 192 utilizando 7-([2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil)-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 68 , 500 mg, 1.15 mmol) y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (352 mg, 2.3 mmol). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄): 3.92 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.40 (q, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.12-8.22 (m, 3H). LCMS *m/z* = 416 [MH]⁺

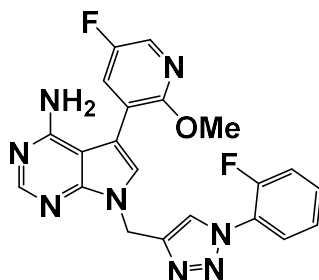
Ejemplo 194: 7-([1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una disolución de 7-([1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 150 mg, 0.345 mmol) en EtOH:agua (4:1, 3 ml), ácido (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico (86.32 mg, 0.517 mmol) y Na₂CO₃ (146.14 mg, 1.37 mmol) se desgasificó con Ar durante 15 minutos y Pd(PPh₃)₄ (39.8 mg, 0.034 mmol) se añadió y la mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se

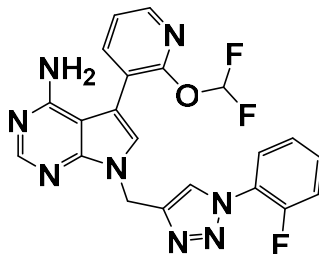
5 extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y prep-TLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (26 mg, 15%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2.44 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.00 (br s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS m/z = 431 $[\text{MH}]^+$

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



El compuesto del título se preparó en una manera análoga al Ejemplo 194
15 utilizando 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 140) y se obtuvo como un sólido blanco (25 mg, 20.8%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.85 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.23 (br s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.47-7.63 (m, 4H), 7.81 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).
20 LCMS m/z = 435 $[\text{MH}]^+$

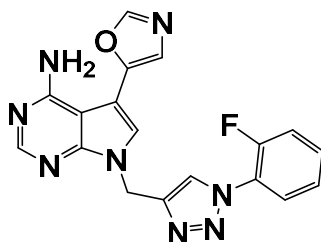
Ejemplo 196: 5-[2-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una solución agitada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-iodo-
25 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 100 mg, 0.23 mmol), 2-(difluorometoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (155 mg, 0.575

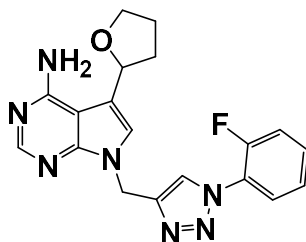
5 mmol) y Cs_2CO_3 (299.7 mg, 0.92 mmol) en DMF:agua (4:1, 10ml) se desgasificó con Ar durante 15 min. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (37.5 mg, 0.046 mmol) se añadió y la mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para el secado en
10 *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y prep-TLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (12.5 mg, 12.02%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5.59 (s, 2H), 6.22 (br s, 2H), 7.32-7.90 (m, 8H), 8.19 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.61 (m, 1H). LCMS m/z = 453 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 197: 7- $\{[1-(2\text{-Fluorofenil})-1\text{H}-1,2,3\text{-triazol-4-il}] \text{metil}\}$ -5-(1,3-oxazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina
15



El compuesto del título se preparó con un sólido blanco (15 mg, 11.6%) en una manera análoga al Ejemplo 196 utilizando 7- $\{[1-(2\text{-fluorofenil})-1\text{H}-1,2,3\text{-triazol-4-il}] \text{metil}\}$ -5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 150 mg, 0.345
20 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (168.1 mg, 0.862 mmol). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5.62 (s, 2H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.40 (d, 1H). LCMS m/z = 377.0 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 198: 7- $\{[1-(2\text{-Fluorofenil})-1\text{H}-1,2,3\text{-triazol-4-il}] \text{metil}\}$ -5-(tetrahydrofuran-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

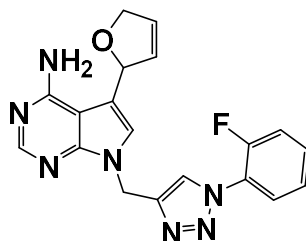


25

A una disolución agitada de 5-(2,5-dihidrofuran-2-il)-7- $\{[1-(2\text{-fluorofenil})-1\text{H}-1,2,3\text{-triazol-4-il}] \text{metil}\}$ -7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Ejemplo 199, 40 mg, 0.106

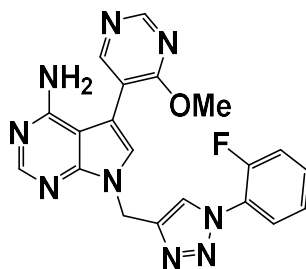
5 mmol) en MeOH (2.0 ml) se añadió 50% Pd/C (20.0 mg) humedad y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente H₂ durante 16 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante prep-TLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (10 mg, 32%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.24 (s, 1H), 1.87-2.23 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.79 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS *m/z* = 380 [MH]⁺

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



15 A una disolución desgasificada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 2.0 g, 4.59 mmol) se añadió Bu₄NCl (1.59 g, 5.74 mmol), NaOAc (1.31 g, 13.78 mmol), 2,3-dihidrofurano (3.47 ml, 45.95 mmol) y Pd(OAc)₂ (1.03 g, 4.59 mmol). La desgasificación se descontinuo durante 15 min y la mezcla de la reacción resultante se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice seguido por prep-HPLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (80 mg, 4.6%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.67 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.22 (m, 2H), 6.67 (br s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378 [MH]⁺

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

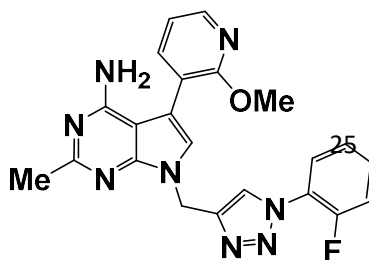


5

A una disolución desgasificada de 7-([1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 2 g, 4.56 mmol) en MeCN:H₂O (80 ml, 4:1) se añadió ácido (4-metoxipirimidin-5-il)borónico (1.19 g, 5.055 mmol) seguido por CsF (3.49 g, 23.0 mmol). La mezcla de la reacción se
 10 desgasificó con Ar durante 15 minutos y Pd(PPh₃)₄ (0.69 g, 0.597 mmol) se añadió y la mezcla de la reacción se calentó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, seguido por
 15 trituración con DCM-éter para producir el compuesto del título como sólido blanquecino (1.5 g, 78%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.93 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 418 [MH]⁺

Ejemplo 201: No se preparó ningún Ejemplo 201.

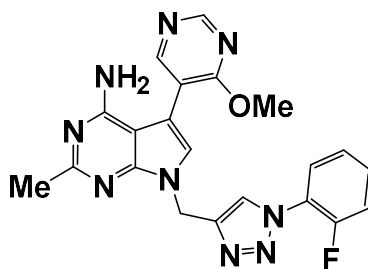
20 Ejemplo 202: 7-([1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



A una disolución agitada de 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-5-iodo-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 54, 150.0 mg, 0.334
 30 mmol) en EtOH-agua (4:1) (8.0 ml) se añadió 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-

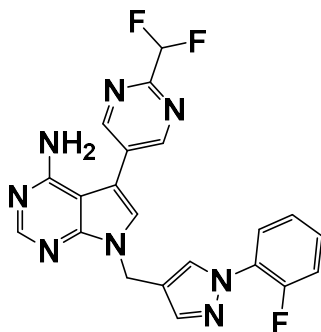
5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (153.2 mg, 1.002 mmol) y Na₂CO₃ (106.16 mg, 1.002 mmol). La mezcla de la reacción se desgasificó con Ar durante 15 min y Pd(PPh₃)₄ (38.6 mg, 0.033 mmol) se añadió y desgasificó con Ar durante 5 min y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® lavando con 5% de MeOH/DCM. Los compuestos orgánicos combinados se
10 evaporaron para el secado bajo presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El sólido se trituró con Et₂O y se purificó mediante prep-TLC (3% MeOH:DCM) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45.0 mg, 31.31%). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 2.53 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H),
15 7.81 (t, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H). LCMS *m/z* = 431 [MH]⁺

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



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco (32.19 mg, 16.8%)
20 en una manera análoga al Ejemplo 202 utilizando 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-5-iodo-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 54, 200.0 mg, 0.445 mmol) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (94 mg, 0.49 mmol). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 2.60 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.16 (d,
25 1H), 8.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 432 [MH]⁺

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



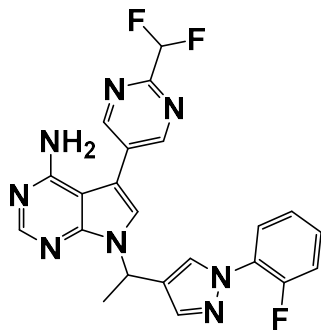
5

A una disolución de 7-([1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil)-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 55, 375 mg, 0.86 mmol) en DMF (20 ml) se añadió bajo N₂, ácido 2-(difluorometil)pirimidin-5-ilborónico (0.3 g, 1.73 mmol), disolución de Na₂CO₃ (5 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0.086 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas, después se añadió agua a la mezcla enfriada. La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (40 ml x2) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 9:1) para producir el compuesto del título (200 mg, 58%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.38 (s, 2H), 6.59 (br s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.33-7.50 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.98 (s, 2H). LCMS *m/z* = 437.1 [MH

10

15

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

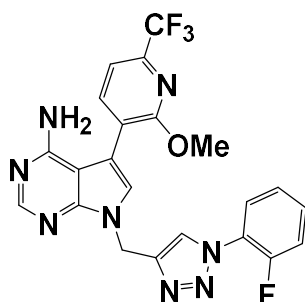


A una disolución de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 56, 360 mg, 0.80 mmol) en DMF (30 ml) se añadió ácido 2-(difluorometil)pirimidin-5-ilborónico (279 mg, 1.60 mmol), disolución de Na₂CO₃ (8 ml). Pd(dppf)Cl₂ (59 mg, 0.08 mmol) se añadió bajo N₂. La reacción se agitó a 100 °C durante la noche, se enfrió y se añadió agua. La mezcla

20

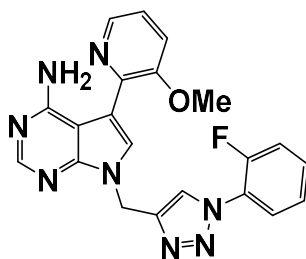
5 se extrajo con EtOAc (50 ml × 2) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y evaporaron para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para producir el compuesto del título (300 mg, 70%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.88 (d, 3H), 6.17 (q, 1H), 6.53 (br s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.74 (t, 1H),
10 7.80 (d, 2H), 8.26 (m, 2H), 8.99 (s, 2H). LCMS *m/z* = 451.2 [MH]⁺

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



A una disolución desgasificada y agitada de 7-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 100.0 mg, 0.229 mmol) en MeCN/agua (8.0ml) se añadió ácido 2-metoxi-6-trifluorometilpiridina-3-borónico (65.6 mg, 0.298 mmol), CsF (138.5 mg, 0.917 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min. Pd(PPh₃)₄ (26.5 mg, 0.023mmol) se añadió y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min adicionales. La reacción se calentó a 90
20 °C durante 16 h, ácido 2-metoxi-6-trifluorometilpiridina-3-borónico (0.5 eq) adicional se añadió y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h adicionales. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® y se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante TLC preparativo repetido (70% EtOAc en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido café (13.0mg, 11.7%). ¹HNMR (400
25 MHz, CDCl₃) 4.03 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 7.26-7.50 (m, 6H), 7.72 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 485 [MH]⁺

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

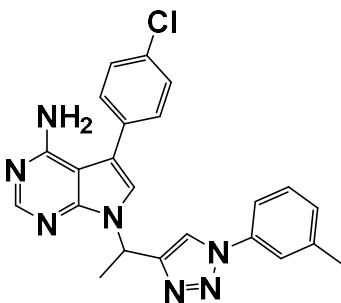


5

A una disolución agitada de 7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 95, 200 mg, 0.46 mmol) y 3-metoxi-2-(tributylstannil)piridina (845.8 mg, 2.298 mmol) en DMF (10 ml) se añadió LiCl (58.4 mg, 1.379 mmol) seco y la mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 15 minutos. Pd(PPh₃)₄ se añadió y la mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se humedeció con agua, se extrajo con EtOAc, se seco (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo y el residuo se purificó mediante cromatografía flash seguido por prep HPLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (11.5 mg, 6%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.98 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.80 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H). LCMS *m/z* = 417 [MH]⁺

15

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



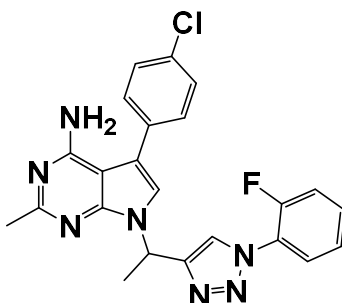
20

A una disolución desgasificada de 7-(but-3-yn-2-il)-5-(4-chlorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-amina (Preparación 77, 50 mg, 0.30 mmol), se añadió 0.5(M) de disolución de 3-metilfenilazida (0.58 ml, 0.286 mmol) en t-butil éter, DIPEA (0.27 ml, 2.9 mmol) en t-BuOH:tolueno (4:1, 5 ml) y CuI (16 mg, 0.145 mmol) y la reacción se calienta a 100 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla enfriada se filtró a través de una almohadilla de Celite[®], el filtrado se diluyó con E (70 ml), se

25

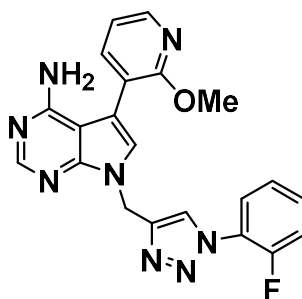
5 lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La disolución orgánica se secó (Na_2SO_4),
filtró y concentró en *vacuo*. El residuo se purificó mediante prep TLC para producir el
compuesto del título como un sólido blanquecino (12.4 mg, 17%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz,
MeOD- d_4) 2.00 (d, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.29-6.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.34 (s, 1H),
7.39-7.48 (m, 5H), 7.60 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.51 (s, 1H). LCMS m/z
10 = 430.0 $[\text{MH}]^+$

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



N'-[7-(but-3-yn-2-il)-5-(4-clorofenil)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-
15 dimetilimidoformamida (Preparación 13, 175mg, 0.48 mmol), 2-fluorofenil azida
(104mg, 0.72 mmol), CuI (50.6 mg, 0.263 mmol) y DIPEA (0.84 ml, 4.8 mmol) se
suspendió en t-BuOH (1 ml) y tolueno (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura
ambiente durante 18 h. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua, la capa
orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4), filtró y concentró en *vacuo*. El
20 producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice
eluyendo con EtOAc:Heptano (70:100 a 100:0). El producto se trató con TFA
seguido por hidróxido de amoniaco, después la mezcla se diluyó con amoniaco y se
extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,
se secaron (MgSO_4) y concentraron bajo presión reducida para producir el
25 compuesto del título, como un sólido (130 mg, 60%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
1.85 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 6.09 (br s, 2H), 6.33 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.54-7.62
(m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.64 (m, 1H). LCMS m/z = 448.1 $[\text{MH}]^+$

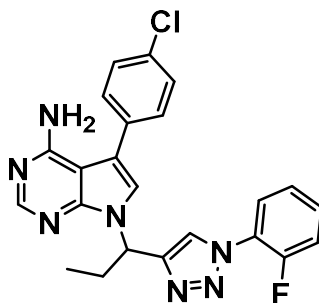
Ejemplo 210: 7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-
7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



5

Una suspensión agitada de 7-([1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 41, 60 g, 0.137 mol), ácido borónico (2-metoxi-piridin-3-il) (31.6 g, 0.206 mol) y Na₂CO₃ (58.4 g, 0.551 mol) en EtOH: Agua (750 ml, 4:1) se desgasificó bajo N₂ durante 30 minutos. Pd(PPh₃)₄ (15.97 g, 0.0137 mol) se añadió y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 h bajo N₂. La reacción enfriada se diluyó con agua (1 l) y EtOAc (500 ml), las capas se separaron y el compuesto acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml) seguido por salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel sílice eluyendo con MeOH: DCM amoniacal saturado, 0:100-10:100, para producir el compuesto del título como un sólido blanco (35 g, 61.4%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.05 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.63 (s, 1H). LCMS *m/z* = 417.1 [MH]⁺

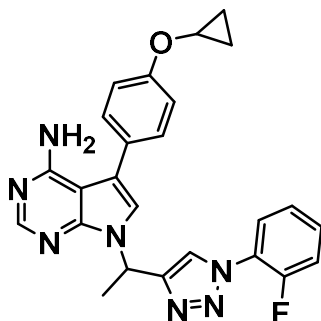
Ejemplo 211: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



Una suspensión de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 3.0 g, 6.47 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (2.02 g, 12.9 mmol), y Na₂CO₃ (2.7 g, 25.9 mmol) en EtOH (13.5

5 ml) y H₂O (3.5 ml) se desgasificó con N₂. Pd(PPh₃)₄ (449 mg, 0.39 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite[®], lavando con 10% de MeOH:DCM y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (1:99) para producir el compuesto del título
10 como un sólido amarillo (1.9g, 65.5%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.83 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.22-6.35 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.42-7.61 (m, 7H), 7.81 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 447.9 [MH]⁺

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

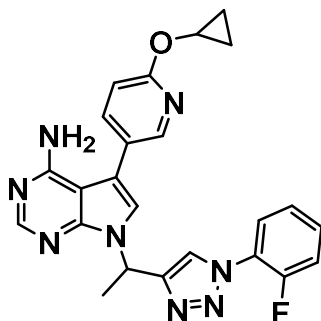


15

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (550 mg, 34%), a partir de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido borónico 4-ciclopropiloxifenil, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 211. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.10 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS *m/z* = 456.0 [MH]⁺
20

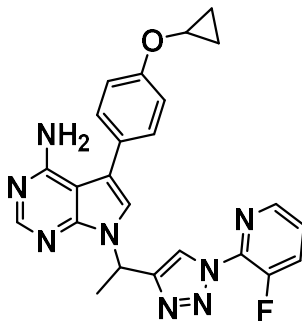
Ejemplo 213: 5-[6-(Ciclopropiloxy)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

5



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (590 mg, 25%) a partir de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido borónico 6-ciclopropiloxi-3-piridinil siguiendo un método similar al que se describe en el Ejemplo 211, con la excepción de que se utilizaron 3 eq de ácido borónico. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457.1 [MH]⁺

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



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (26 mg, 37%) a partir de 7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido 4-ciclopropoxifenilborónico, siguiendo un método análogo al descrito en el Ejemplo 211. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.67 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.95 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457.0 [MH]⁺

Ejemplos 215 a 234

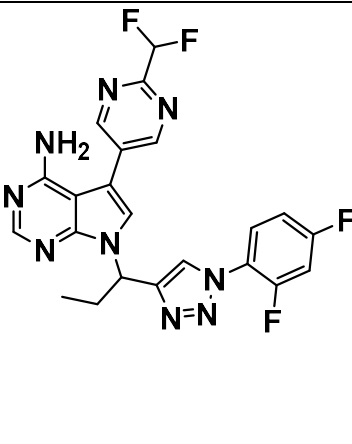
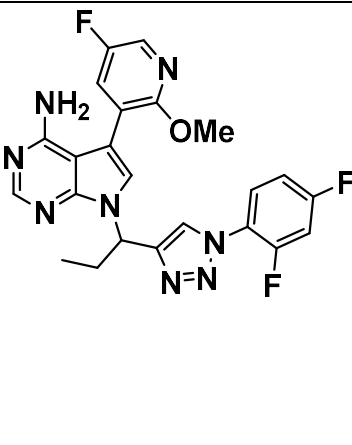
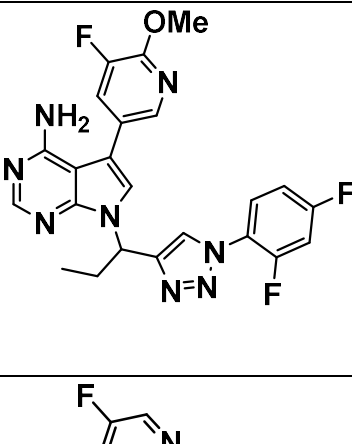
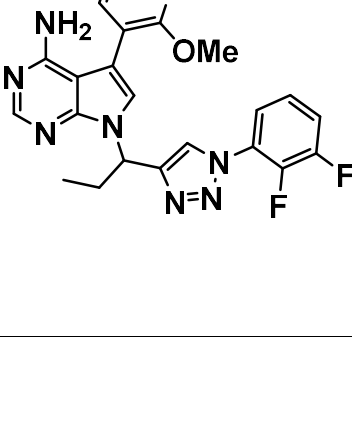
- 5 Una mezcla del material de iniciación de iodo apropiado (1 eq), éster o ácido borónico (1.5 -2.0 eq), Pd(dppf)Cl₂ (0.1 eq) y K₂CO₃ (1-3 eq) en dioxano:H₂O (4:1 v/v) se desgasificó con N₂. La mezcla de la reacción se agitó a 90 °C bajo N₂ durante 2-4 h. La mezcla enfriada se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron en
- 10 *vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DMC:MeOH para producir el compuesto del título.

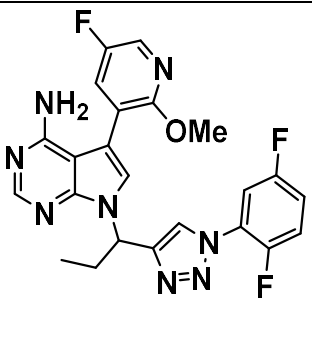
Ej. No.	Estructura	Materiales Iniciales	Datos Analíticos
215 ^{b,c}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y ácido 2-metoxi piridina-3-borónico	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH] ⁺
216 ^d		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 1.95 (d, 3H), 6.35 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.05 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 470.1 [MH] ⁺
217		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 44) y ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 1.97 (d, 3H), 6.40 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.85-8.08 (m, 4H), 8.51 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.10 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.2 [MH] ⁺

218 ^{d,e}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	LCMS m/z = 390.1 [MH] ⁺
219		5-iodo-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 51) y ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ilborónico	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.88 (t, 3H), 2.35-2.44 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.10 (s, 2H).
220		5-iodo-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 51) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa borolan-2-il)-2-(trifluoro metil)pirimidina	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.87 (t, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).
221 ^a		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.86 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS m/z = 466.2 [MH] ⁺

222		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina (Preparación 45) y ácido 2-(dimetil amino)pirimidin-5-ilborónico	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.83 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.2 [MH] ⁺
223		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.83 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.2 [MH] ⁺
224 ^d		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y ácido 2-(trifluorometil) pirimidin-5-ilborónico	¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) 0.98 (t, 3H), 2.44-2.59 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺
225 ^{a,c}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol	¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) 0.94 (t, 3H), 2.40-2.57 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 405.2 [MH] ⁺

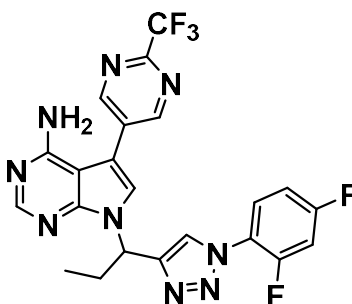
226 ^{d,e}		7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) 0.96 (t, 3H), 2.46-2.62 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] ⁺
227 ^c		7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina	¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) 0.99 (t, 3H), 2.45-2.48 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.02 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.1 [MH] ⁺
228		7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48) y ácido 5-fluoro-2-metoxi-3-piridinilborónico	¹ HNMR (400 MHz, MeOD-d ₄) 0.99 (t, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.24 (t, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] ⁺
229		7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48) y 3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.80 (t, 3H), 2.45 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.65-7.80 (m, 6H), 8.15 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] ⁺

230		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Preparación 139)	¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 0.87 (t, 3H), 2.38-2.45 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.91-7.18 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.67-7.88 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] ⁺
231		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y ácido 5-fluoro-2-metoxi-3-piridinil borónico	¹ HNMR (400 MHz, MeOD-d ₄) 0.99 (t, 3H), 2.48-2.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.26 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] ⁺
232		7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil} -5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y 3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	
233		7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil} -5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 50) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] ⁺

234		7-{1-[1-(2,5-difluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 49) y 5-fluoro-2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	LCMS m/z = 481.1 [MH] ⁺
-----	---	---	--------------------------------------

5 ^a DMF se utilizó como el disolvente de reacción, ^b Cs₂CO₃ se utilizó en lugar de K₂CO₃, ^c PdCl₂(dppf).DCM se utilizó en lugar de Pd(dppf)Cl₂, ^d Na₂CO₃ se utilizó como la base, ^e DMF/Agua(5:1 v/v) se utilizó como al disolvente de reacción

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



10

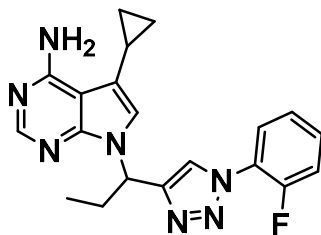
A una disolución de 7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46, 55 g, 114.33 mmol) en dioxano (1100 ml) y H₂O (275 ml) se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-2-(trifluorometil)pirimidina (37.6 g, 137.2 mmol), Na₂CO₃ (36.3 g, 343 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (13.2 g, 11.43 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 10 h bajo N₂. La mezcla enfriada se concentró en *vacuo* y el residuo se diluyó con EtOAc. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (utilizando pet. éter:EtOAc = 01:10) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (32.8 g, 57%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.35-2.43 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS m/z = 502.1 [MH]⁺

15

20

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

5

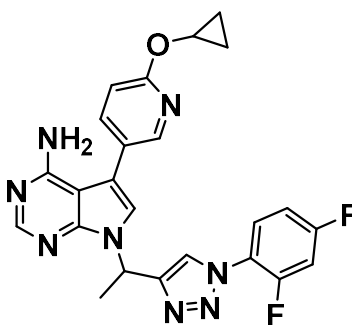


10 A una disolución agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 2.0 g, 4.32 mmol) y K_3PO_4 (4.58 g, 21.59 mmol) en dioxano: H_2O (2:1, 60 ml) se añadió ácido ciclopropilborónico (927 mg, 1.79 mmol) y la mezcla se desgasificó bajo Ar.

15 $PdCl_2(dppf)_2$.DCM (705 mg, 0.86 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h bajo N_2 . La mezcla enfriada se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua seguido por salmuera, se secó y (Na_2SO_4) concentró. El producto crudo se purificó dos veces mediante prep-TLC eluyendo con MeOH:DCM para producir el compuesto del título como un sólido café

(250 mg, 15.34%). ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 0.64 (m, 2H), 0.84-0.92 (m, 5H), 1.98 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). LCMS m/z = 378.4 $[MH]^+$

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



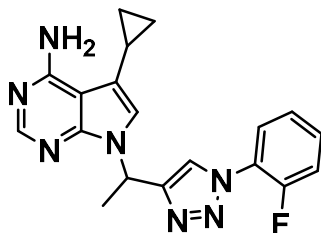
20

A una disolución de 7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 44, 1 g, 2.14 mmol) en dioxano (20 ml) y H_2O (5 ml) se añadió ácido 6-ciclopropoxipiridin-3-ilborónico (462 mg, 2.57 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (247 mg, 0.214 mmol) y Na_2CO_3 (680 mg, 6.42 mmol) bajo N_2 y la

25 reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

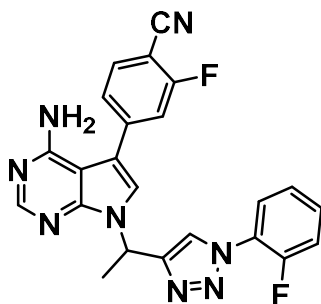
- 5 eluyendo con DCM:MeOH (15:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg 49%). LCMS m/z = 475.1 $[MH]^+$

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



- 10 Una suspensión de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42, 36.1 g, 80.4 mmol), ácido ciclopropilborónico (14.2 g, 161 mmol), S-Phos (13.5 g, 32.2 mmol), y K_3PO_4 (68.2 g, 321 mmol) en dioxano(220 ml) y H_2O (110 ml) wse desgasificó con N_2 durante 30 min. $Pd_2(dba)_3$ (14.7 mmol, 16.1 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 100 °C
- 15 durante 18 h. La mezcla enfriada se particionó entre EtOAc (800 ml) y agua (600 ml), la mezcla se filtró a través de Celite® y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y concentraron en *vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetona:DCM (30:70 a 0:100) para producir
- 20 el compuesto del título como un sólido naranja tenue (6.74 g, 23%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 0.51-0.57 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.81 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.15 (q, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H). LCMS m/z = 364.24 $[MH]^+$

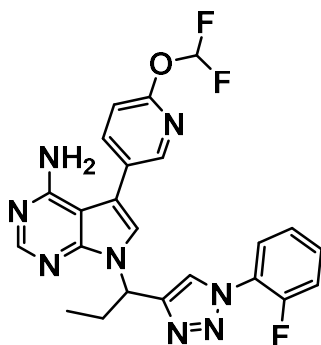
- Ejemplo 239: 4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo
- 25



5

A una disolución agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42, 1.5 g, 3.34 mmol) en dioxano-agua (15:7.5 ml) se añadió ácido 4-cyano-3-fluorofenilborónico (1.1 g, 6.67 mmol), fosfato de potasio (2.83 g, 13.35 mmol) y S-Phos (0.274 mg, 0.668 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 15 min, Pd₂(dba)₃ (0.306 mg, 0.334 mmol) se añadió, la reacción se desgasificó con N₂ durante 10 min, después se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó para el secado en *vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hex (60:40) para producir el compuesto del título como un sólido café (550mg, 37.16%). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 2.02 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.42 (s, 1H). LCMS *m/z* = 443.0 [MH]⁺

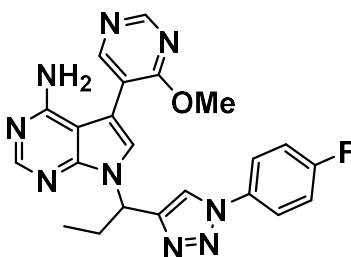
Ejemplo 240: 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



20

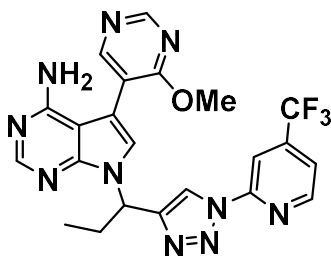
Una disolución de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 470 mg, 1.0 mmol), (2-difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)piridina (385mg, 1.4 mmol), y CsF (623 mg, 4.1 mmol) en MeCN (8 ml) y H₂O (2 ml) se desgasificó bajo N₂. Pd(PPh₃)₄

- 5 (234 mg, 0.20 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 75 °C durante 18 h. La reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron en *vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (0:100 a 10:90). El producto se volvió a purificar mediante
- 10 cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano (50:50 a 100:0) para producir el compuesto del título como una espuma amarilla (211 mg, 43.8%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS *m/z* = 481.3 [MH]⁺
- 15 Ejemplo 241: 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxi pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



- El compuesto del título se obtuvo como una espuma naranja en (240.5 mg, 54%) a partir de 7-{1-[1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 47, y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo un método análogo al descrito en el
- 20 Ejemplo 240. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS *m/z* = 446.2 [MH]⁺
- 25 Ejemplo 242: 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-(1-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}propil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

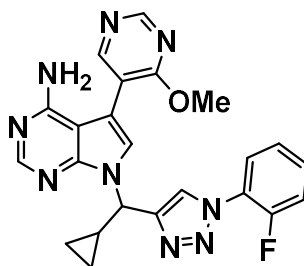
5



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino en (18 mg, 11%) a partir de 5-iodo-7-(1-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il}propil)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 52), y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo un método análogo al descrito en el Ejemplo 240. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.11 (q, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). LCMS *m/z* = 496.8 [MH]⁺

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

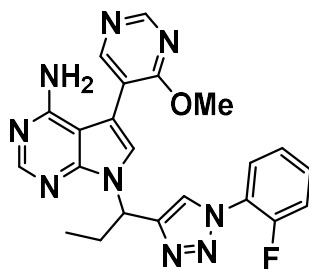
15



El compuesto del título se obtuvo como un sólido café tenue (900 mg, 44%) a partir de 7-{ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 53) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 240. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 458.0 [MH]⁺

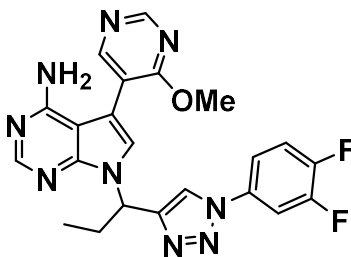
Ejemplo 244: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

5



A una suspensión agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 45, 100 g, 216.0 mmol) en MeCN:agua (4 L, 4:1) se añadió 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (71.36 g, 302.37 mmol) y la reacción resultante se desgasificó con Ar durante 15 min. Pd(PPh₃)₄ (24.95 g, 21.6 mmol), seguido por CsF (131.23 g, 863.9 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 70 °C durante 1.5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y concentró en *vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc (3:97) para producir un sólido amarillo. Lo anterior se trató con EtOAc caliente (60 °C) y carbón, la mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó bajo la presión reducida. El sólido resultante se suspendió en MeCN, se agitó durante una hora, se filtró, se lavó con MTBE y se secó para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (39g, 45%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 445.8 [MH]⁺

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

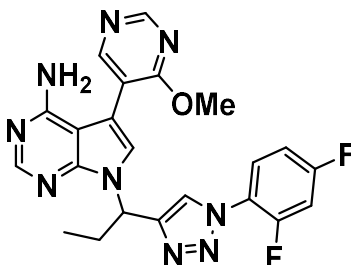


25

Una suspensión de 7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 48, 400 mg, 0.86 mmol), 4-

5 metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina (275mg, 1.16 mmol) y CsF (510 mg, 3.32 mmol) en MeCN (13 ml) y H₂O (4 ml) se desgasificó bajo N₂. Pd(PPh₃)₄ (100mg, 0.09 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción enfriada se vertió en agua con un poco de slmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y
 10 evaporaron bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc (0:100 a 10:90) para producir el compuesto del título como una espuma naranja (235 mg, 58.7%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LCMS *m/z* = 465.3 [MH]⁺
 15

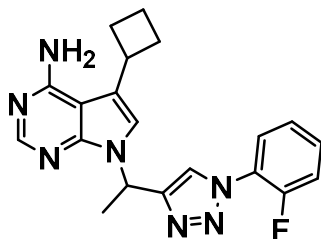
Ejemplo 246: 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



El compuesto del título se obtuvo en 60% producido (241.4 mg), a partir de 7-
 20 {1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 46) y 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 245. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46 (s, 1H),
 25 8.71 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 464.2 [MH]⁺

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

5

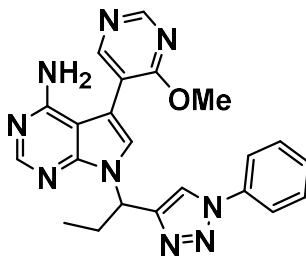


Una solución agitada de 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-iodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 42, 3 g, 6.68 mmol) en THF (150 ml) se desgasificó con Ar durante 30 min. Pd(OAc)₂ (300 mg, 1.34 mmol), s-Phos (1.1 g, 2.67 mmol) seguido por bromuro de zinc ciclobutilo (67 ml, 33.39 mmol, 0.5M en THF) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo N₂. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua seguido por salmuera, se secó (Na₂SO₄) y concentró en *vacuo*. El producto crudo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (2.5:97.5) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (800 mg, 31.75%).

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378.2 [MH]⁺

15

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

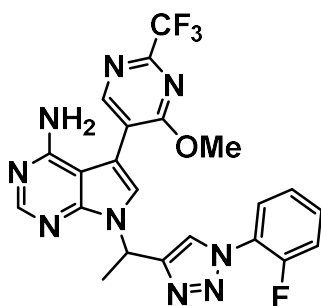


20

NH₄OH (66 ml) acuoso se añadió a una solución agitada de N'-{5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il}-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 6, 1 g, 2.072 mmol) en MeOH (33 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en un tubo sellado. La mezcla de la reacción enfriada se diluyó con DCM y se lavó con agua seguido por salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y concentró en *vacuo*. El producto crudo se purificó

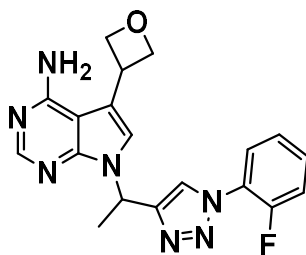
25

- 5 mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (3:97) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (530 mg, 59.55%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 6.36 (br s, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS *m/z* = 427.6 [MH]⁺
- 10 Ejemplo 249: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



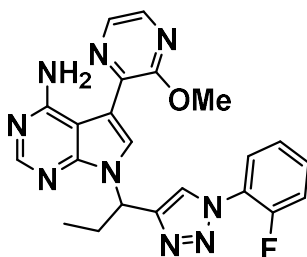
- 37% de NH₄OH (0.4 ml) acuoso se añadió a una disolución de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-
- 15 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 36, 38 mg, 0.07 mmol) en dioxano (0.2 ml) y la reacción se calentó a 130 °C durante 45 min bajo irradiación de microondas. La reacción se vertió en ~10 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron en *vacuo* para proporcionar 37 mg de producto crudo. El material crudo se purificó mediante
- 20 columna de prep-HPLC para producir el compuesto del título (1.4 mg, 4%). LCMS *m/z* = 500.0 [MH]⁺

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



5 37% NH₄OH (0.6 ml) acuoso se añadió a una disolución de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 35, 77 mg, 0.19 mmol) en dioxano (0.3 ml) y la reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. El 37% de NH₄OH (0.1 ml) acuoso adicional se añadió y la reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de
10 microondas durante 30 min adicionales. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron en *vacuo*. El aceite naranja tenue resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:DCM (5:95 a 10:90) para producir el compuesto del título (32.4mg, 44.8%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆)
15 1.88 (d, 3H), 4.50-4.60 (m, 3H), 5.04 (m, 2H), 6.24-6.28 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS *m/z* = 380.1 [MH]⁺

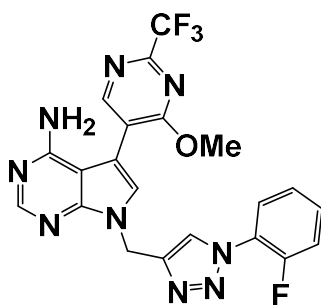
Ejemplo 251: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxi pirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



20

El compuesto del título se obtuvo (252 mg, 73%) a partir de 4-cloro-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 37), siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 250. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.45 (m, 2H), 4.10 (s, 3H),
25 6.13 (t, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS *m/z* = 446.2 [MH]⁺

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

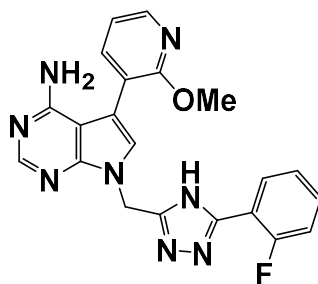


5

Etapa 1: Una suspensión de 4-cloro-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (Preparación 64, 0.22 mmol, 100 mg), 5-bromo-4-metoxi-2-(trifluorometil) pirimidina (Preparación 141, 0.29 mmol, 74 mg), y Na_2CO_3 (0.88 mmol, 93 mg) en EtOH (4.5 ml) y H_2O (0.5 ml) se desgasificó durante algunos min con N_2 . $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.022 mmol, 25 mg) se añadió y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se humedeció en agua y se lavó con EtOAc (2X). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y evaporaron para el secado en *vacuo* para producir un sólido amarillo, el cual se purificó utilizando 24 g de una columna Gold de gel de sílice Isco, 10-30-50% de gradiente de EtOAc/DCM) para producir 4-cloro-7-([1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina como un sólido blanco (62.4 mg). En la Etapa 2, el compuesto se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: NH_4OH (0.4 ml of 37%) acuoso se añadió al producto de la Etapa 1 (0.12 mmol, 62 mg) en dioxano (0.2 ml) en un frasco para microondas y el frasco se sometió a irradiación de microondas a 130 °C durante 30 min. Un 0.3 ml adicional de NH_4OH se añadió y la reacción se volvió a someter a las mismas condiciones: La mezcla se vertió en H_2O (20 ml) de agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y evaporaron para el secado con el fin de producir un sólido blanquecino (47.9 mg). El sólido resultante se purificó mediante prep-HPLC para producir el compuesto del título (8 mg, 13.7%). LCMS $m/z = 486.0$ $[\text{MH}]^+$

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

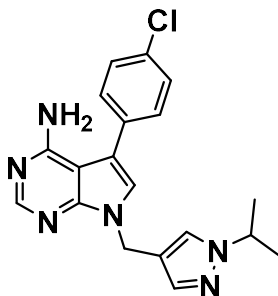


5

Etapa 1: A una disolución agitada de N'-(7-((5-(2-fluorofenil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 30, 160 mg, 0.266 mmol) en DCM (16 ml) se añadió TFA (0.408 ml, 5.324 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó y calentó bajo reflujo durante 16 h y se evaporó para el secado bajo presión reducida con el fin de producir N'-(7-((5-(2-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (150 mg, crudo) como un líquido amarillo pegajoso, el cual se utilizó en la Etapa 2 sin purificación.

Etapa 2: A una disolución agitada del compuesto de la Etapa 1 (150 mg) en MeOH (5 ml) se añadió NH₄OH (20 ml) acuoso a 0 °C y la mezcla de la reacción se agitó durante 6 h a 60 °C. La mezcla se extrajo con 10% MeOH en DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para el secado bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (36 mg, 27%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.87 (s, 3H), 5.51 (br s, 2H), 6.05 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.38-7.65 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.17 (m, 2H), 14.21 (br s, 1H). LCMS *m/z* = 417 [MH]⁺

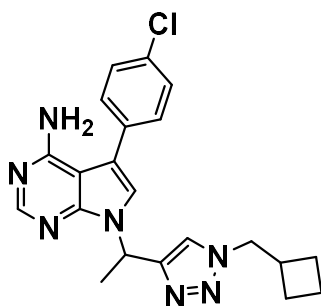
Ejemplo 254: 5-(4-Clorofenil)-7-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina



235

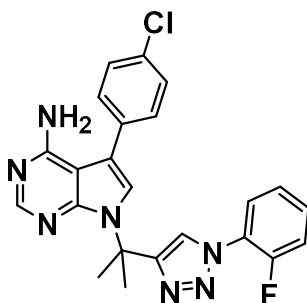
5 A una disolución de 5-(4-clorofenil)-7-(1H-pirazol-4-ilmetil)-7H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-4-amina (Preparación 38, 0.7 g, 2.16 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 2-
bromopropano (0.32 g, 2.59 mmol) y Cs_2CO_3 (1.41 g, 4.32 mmol) y la reacción se
agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con agua, se
extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se
10 evaporó. El producto crudo se purificó mediante prep-HPLC para producir el
compuesto del título (0.5 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.35 (d, 6H), 4.42
(m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 5H), 7.78 (s, 1H),
8.19 (s, 1H). LCMS m/z = 367.2 $[\text{MH}]^+$

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



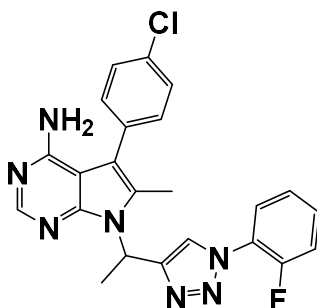
Azida de sodio (222 mg, 3.42 mmol) se añadió a la disolución de bromuro
ciclobutil metil (102 mg, 0.68 mmol) en DMSO (5 ml) y la reacción se agitó a 60 °C
durante 2 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con éter (3 x3
20 ml). 7-(But-3-yn-2-il)-5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-amina (Preparación
77, 100 mg, 0.34 mmol), CuI (10 mg, 0.052 mmol), DIPEA (500 μL , 2.86 mmol),
tolueno (2 ml) y $t\text{-BuOH}$ (0.5 ml) se añadió y la reacción se agitó a temperatura
ambiente durante 18 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se
purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con DCM:
25 DMA amoniacal saturado, (0:100 a 90:10), para producir el compuesto del título
como un sólido café tenue (29.2 mg, 10.5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (m,
1H), 1.71-1.84 (m, 7H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 6.18 (m, 3H),
7.40 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H). LCMS m/z =
408.18 $[\text{MH}]^+$

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



- 2-Amino-4-(4-clorofenil)-1-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il}-1H-pirrole-3-carbonitrilo (Preparación 96, 23 mg, 0.05 mmol) se disolvió en formamida (0.2 ml, 5 mmol) y la reacción se calentó a 180 °C durante 90 min bajo irradiación de microondas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con MeOH:EtOAc para producir el compuesto del título como un aceite café. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.20 (s, 6H), 6.14 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 6H), 7.84 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). LCMS m/z = 448.4 [MH]⁺
- 10
- 15

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



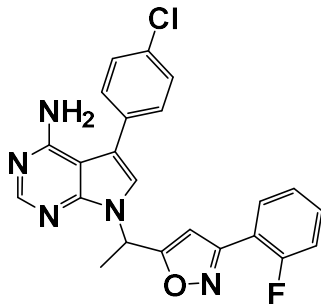
20

Etapla 1: A una disolución agitada de N'-(7-(but-3-yn-2-il)-5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 15, 30 mg, 0.08 mmol) en tolueno:t-BuOH (1.5 ml:0.4 ml) se añadió 1-azido-2-fluorobenceno (32.21 mg, 0.21 mmol), DIPEA (0.15 ml) y Cul (8.6 mg) a 0 °C bajo

5 atmósfera de N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y evaporó para el secado en *vacuo* para producir N'-5-(4-clorofenil)-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida as una goma café (30 mg, 72.7%), la cual se utilizó sin ninguna purificación adicional.

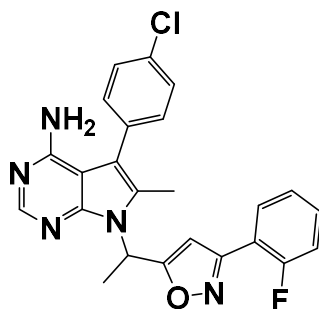
10 Etapa 2: NH₄OH (2ml) se añadió a una disolución agitada del compuesto de la Etapa 1 (30 mg, 0.06 mmol) en MeOH (1.5 ml) en un tubo sellado. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h y se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante prep-TLC utilizando el 50% de
15 EtOAc en hexano para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (19.0 mg, 51.73%). ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) 1.24 (m, 2H), 2.10 (d, 3H), 2.28 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 7.36-7.74 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.42 (d, 1H). LCMS *m/z* = 448.0 [MH]⁺

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



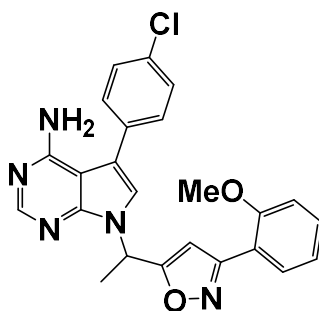
Una suspensión agitada de 5-(1-cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol (Preparación 128, 50 mg, 0.204 mmol), 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 46.1 mg, 0.204) y Cs₂CO₃ (166.44 mg, 0.511 mmol) en DMF
25 (0.5 ml) se calentó a 70 °C bajo N₂ durante 5 h. La mezcla de la reacción se evaporó para el secado en *vacuo*, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 50% de EtOAc en hexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, 28%). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 2.01 (d, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.77 (d, 1H),
30 7.20-7.30 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.88 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS *m/z* = 434 [MH]⁺

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



- A una disolución agitada de 5-(4-clorofenil)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-
amina (Preparación 24, 25.0 mg, 0.097 mmol) en DMF (1.0 ml) se añadió Cs₂CO₃
10 (78.71 mg, 0.11 mmol) a 0 °C. 5-(1-Cloroetil)-3-(2-fluorofenil)isoxazol (Preparación
128, 23.9 mg, 0.242 mmol) se añadió y la mezcla de la reacción se calentó a 60 °C
durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó
(Na₂SO₄) y se evaporó para el secado. El residuo se purificó mediante prep HPLC
para producir el compuesto del título como un sólido café tenue (10 mg, 23%).
15 ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) 2.08 (d, 3H), 2.26 (s, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.81 (d, 1H),
7.23-7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.78-7.92 (m, 2H), 8.09 (s, 1H). LCMS
m/z = 448 [MH]⁺

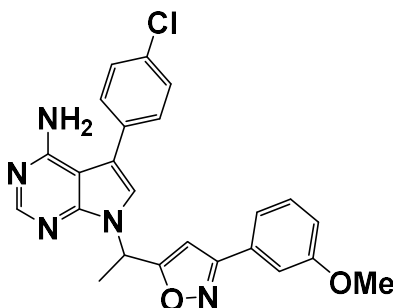
Ejemplo 260: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]
pirimidin-4-amina



- 20 Cs₂CO₃ (267 mg, 0.82 mmol) se añadió a una disolución agitada de 5-(4-
clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 80 mg, 0.328 mmol) y
5-(1-cloroetil)-3-(2-metoxifenil)isoxazol (Preparación 124, 93 mg, 0.393 mmol) en
DMF (1ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó a 60 °C
25 durante 4 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con

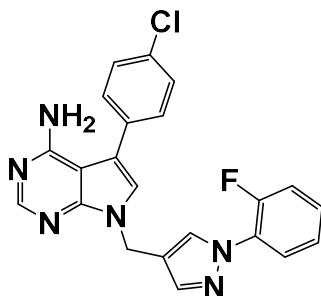
- 5 EtOAc (2x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se
secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron en *vacuo*. El residuo se purificó mediante
cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título
como un sólido blanquecino (12.5 mg, 8.55%). ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) 1.99 (d,
3H), 3.87 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (s, 1H),
10 7.40-7.51 9m, 5H), 7.73 (dd, 1H). LCMS *m/z* = 446 [MH]⁺

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



- El compuesto del título se preparó como un sólido blanquecino (28mg, 17%)
15 en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-
d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 105 mg, 0.443 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(3-
metoxifenil)isoxazol (Preparación 126, 90 mg, 0.369 mmol). ¹HNMR (400 MHz,
MeOH-d₄) 1.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.31 (q, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.33-
7.40 (m, 4H), 7.45-7.53 (m, 4H), 8.20 (s, 1H). LCMS *m/z* = 446 [MH]⁺

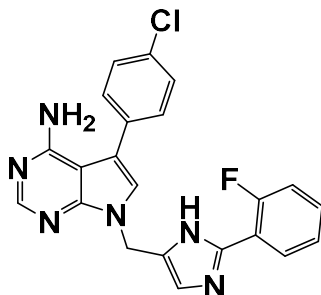
- 20 Ejemplo 262: 5-(4-Clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-
d] pirimidin-4-amina



- El compuesto del título se preparó como un sólido blanquecino (23 mg, 27%)
en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-
25 d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 50 mg, 0.204 mmol) y 4-(clorometil)-1-(2-

- 5 fluorofenil)-1H-pirazol (Preparación 98, 43 mg, 0.204 mmol). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) 5.39 (s, 2H), 7.25-7.44 (m, 4H), 7.45 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.21 (s, 1H). LCMS m/z = 419 $[\text{MH}]^+$

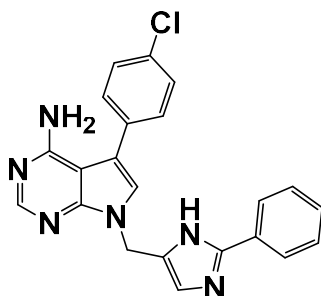
Ejemplo 263: 5-(4-Clorofenil)-7-[(2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina



10

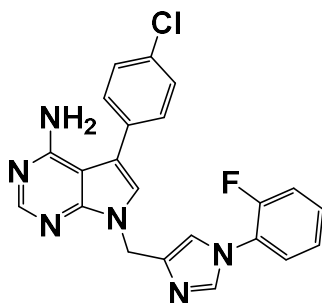
- El compuesto del título se preparó como un sólido blanquecino (13mg, 13%) en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina (Preparación 80, 58 mg, 0.24 mmol) y 5-clorometil-2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol (Preparación 105, 50 mg, 0.24 mmol). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) 5.41 (m, 1H), 7.14-7.33 (m, 4H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 419 $[\text{MH}]^+$
- 15

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



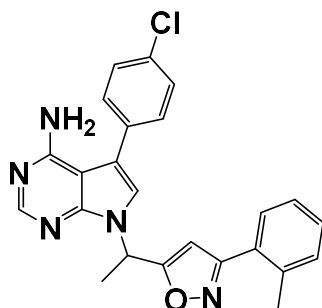
- 20 El compuesto del título se preparó como un sólido amarillo pálido (25 mg, 5.1%) en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina (Preparación 80, 300 mg, 1.23 mmol) y 5-(clorometil)-2-fenil-1H-imidazol (Preparación 106, 473 mg, 2.45 mmol). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) 5.39 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 7H), 7.82 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS m/z = 401 $[\text{MH}]^+$
- 25

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



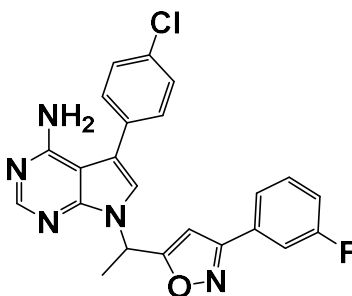
El compuesto del título se preparó como un sólido blanquecino (13.2 mg, 10%) en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 80mg, 1.23 mmol) y 4-(clorometil)-1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol (Preparación 108, 76 mg, 0.36 mmol). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.32 (s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 7.30-7.54 (m, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). LCMS *m/z* = 419 [MH]⁺

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



El compuesto del título se preparó como un sólido blanquecino (40 mg, 23%) en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 100mg, 0.41 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(o-tolil)isoxazol (Preparación 132, 109 mg, 0.49 mmol). ¹HNMR (400 MHz, MeOH-d₄) 2.00 (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.34 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 5H), 8.20 (s, 1H). LCMS *m/z* = 430 [MH]⁺

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

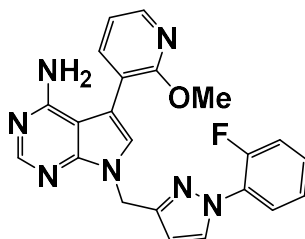


5

El compuesto del título se preparó como sólido blanquecino (40 mg, 23%) en una manera análoga al Ejemplo 260 utilizando 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 100mg, 0.41 mmol) y 5-(1-cloroetil)-3-(3-fluorofenil)isoxazol (Preparación 134, 110 mg, 0.49 mmol). ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 2.00 (d, 3H), 6.31 (q, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS *m/z* = 434 [MH]⁺

10

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



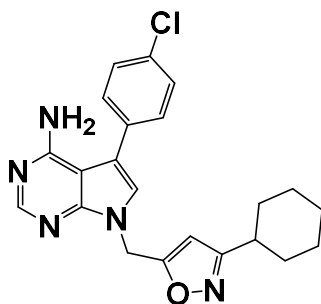
15

A una disolución agitada de 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 22, 115 mg, 0.47 mmol) en DMF (8 ml) se añadió Cs₂CO₃ (387.3 mg, 1.2 mmol) y 3-clorometil-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol (110 mg, 0.52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó mediante prep-TLC (50% de EtOAc-Hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (12 mg, 6%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 3.91 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.25 (s, 1H). LCMS *m/z* = 416 [MH]⁺

20

25

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

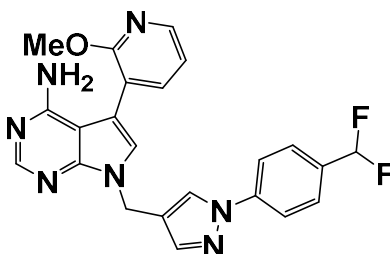


5

NaH (60% de dispersión en aceite, 15mg, 0.368 mmol) se añadió a 5-(4-clorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 80, 100mg, 0.409 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C, después 5-(clorometil)-3-ciclohexilisoxazol (82 mg, 0.409 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 60 °C en un tubo sellado durante 3 h. La reacción se humedeció con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron (H₂O), secaron (Na₂SO₄) y evaporaron para el secado en vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 100% de DCM a 95:5 DCM:MeOH para producir el compuesto del título como un sólido café pálido (96 mg, 57%). Mp: 173-175 °C. ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.21-1.38 (m, 5H), 1.63-1.72 (m, 3H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.23 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 5H), 8.19 (s, 1H). LCMS *m/z* = 408.3 [MH⁺]

15

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



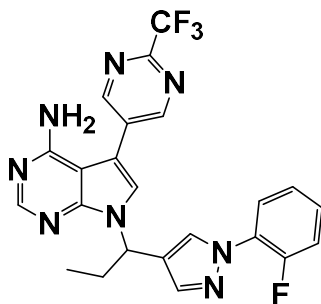
20

1-Bromo-4-(difluorometil)benceno (625 μmol) se añadió a 5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación 22; 125 μmol, 40 mg) en un frasco de reacción. Cs₂CO₃ (312.5 μmol, 105 mg) anhidro se añadió seguido por N,N' dimetilciclohexano 1,2-diamina (62.5 μmol 10 μL) trans y CuI (25 μmol, 4.8 mg) bajo Ar. El frasco de reacción se calentó con agitación a 110 °C durante 30 h. La mezcla de la reacción se diluyó con DMSO (1 ml) y se purificó mediante prep-HPLC

25

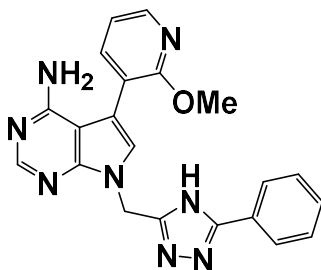
- 5 para producir el compuesto del título. LCMS RT = 1.48 minutos; LCMS m/z = 448.37 [MH]⁺

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



- 10 Una disolución de N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida (Preparación 4, 300 mg, 0.56 mmol), MeOH (10 ml) y NH₃•H₂O (20 ml) añadido se agitó durante la noche a 100 °C en un tubo sellado. La mezcla enfriada se diluyó (EtOAc), se lavo con salmuera y la capa orgánica se recolectó, secó y evaporó. El
- 15 producto crudo se purificó mediante prep-HPLC para producir el compuesto del título (120 mg, 44%). ¹HNMR (DMSO-d₆) 0.83 (t, 3H), 2.27-2.36 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 9s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS m/z = 483.1 [MH]⁺

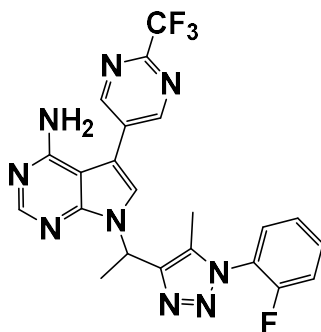
- Ejemplo 272: 5-(2-Metoxipiridin-3-il)-7-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina
- 20



- El compuesto del título se preparó utilizando un método análogo al Ejemplo 271 como un sólido blanquecino (31 mg, 28%), utilizando N'-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-7-((5-fenil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 31). ¹HNMR (400 MHz,
- 25

- 5 DMSO-d₆) 3.90 (s, 3H), 5.52 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 2H), 13.98 (br s, 1H). LCMS m/z = 399 [MH]⁺

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

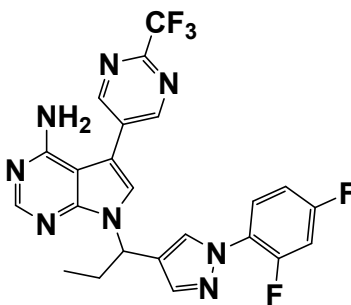


10

- Una mezcla de N'-(7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 8, 900 mg, 1.67 mmol) en dioxano (20 ml) y NH₃•H₂O (30 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó en *vacuo* y el residuo se purificó mediante trituración con MeOH para producir el compuesto del título (610 mg, 75%) como un sólido café. LCMS m/z = 484.0 [MH]⁺

15

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

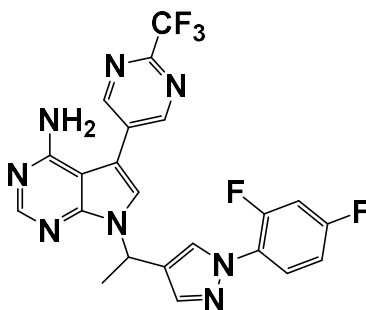


20

- Un tubo sellado se cargó con N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 5, 650 mg, 1.17 mmol), dioxano (10 ml) y NH₃•H₂O (15 ml). El tubo sellado se agitó a 90 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para el secado en *vacuo*. El residuo se purificó

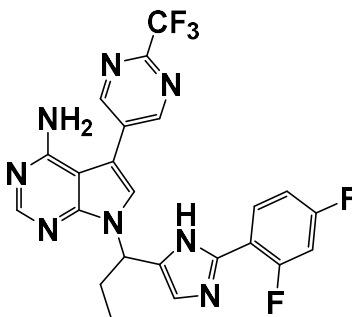
5 mediante prep-HPLC eluyendo con MeCN en agua (0.1% TFA) desde 40% a 50% en 8 minutos para producir el compuesto del título como un sólido café (420 mg, 71%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 5.96 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10-8.40 (m, 4H), 8.54 (s, 1H), 9.13 (s, 2H). LCMS *m/z* = 501.5 [MH]⁺

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



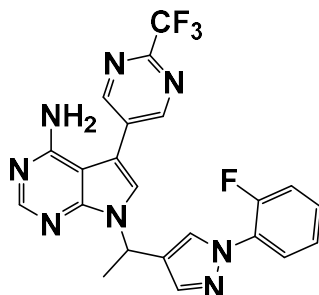
El compuesto del título se preparó (300 mg, 83%) en una manera análoga al Ejemplo 274 utilizando N'-(7-(1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida (Preparación 3, 0.4 g, 0.74 mmol). LCMS *m/z* = 487.0 [MH]⁺

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



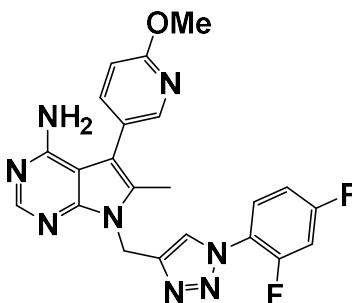
20 El compuesto del título de preparó (220 mg, 54%) en una manera análoga al Ejemplo 274 utilizando N'-(7-(1-(2-(2,4-difluorofenil)-2H-imidazol-4-il)propil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 7, 0.45 g, 0.81 mmol). LCMS *m/z* = 501.0 [MH]⁺

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



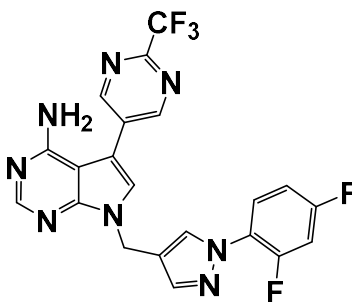
- El compuesto del título se preparó (400 mg, 67%) en una manera análoga al Ejemplo 274 utilizando N'-(7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida (Preparación 2, 666 mg, 1.28 mmol). LCMS m/z = 469.1 $[MH]^+$

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



- El compuesto del título se preparó (54.5 mg, 28%) en una manera análoga al Ejemplo 274 utilizando N'-(7-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetil formimidamida (Preparación 10, 220 mg, 0.44 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2.39 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 5.86 (br s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.54 (s, 1H). LCMS m/z = 449.2 $[MH]^+$

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



5

El compuesto del título se preparó (600 mg, 89%) en una manera análoga al Ejemplo 274 utilizando N'-(7-((1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilformimidamida (Preparación 1, 750 mg, 1.422 mmol). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 5.38 (s, 2H), 6.64 (br s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.26 (s, 2H), 9.04 (s, 1H). LCMS *m/z* = 473.1 [MH]⁺

Los siguientes compuestos se prepararon por medio de analogía a los métodos previamente descritos:

Ejemplo 280: 5-(4-Clorofenil)-7-[(3-ciclopropil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.71 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366.0 [MH]⁺

Ejemplo 281: 5-(4-Clorofenil)-7-[(1-ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 1.71-1.78 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.10 (br s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS *m/z* = 394.0 [MH]⁺

Ejemplo 282: 5-(4-Clorofenil)-7-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.36 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.75 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 416.0 [MH]⁺

Ejemplo 283: 5-(4-Clorofenil)-7-[(3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 8.36 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366.1 [MH]⁺

- 5 Ejemplo 284: 5-(4-Clorofenil)-7-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.16 (br s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 13.47 (s, 1H). LCMS *m/z* = 366.0 [MH]⁺
- Ejemplo 285: 5-(4-Clorofenil)-7-[[5-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 5.70 (s, 2H), 7.10-7.24 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.88 (m, 1H), 8.42 (s, 1H). LCMS *m/z* = 419.0 [MH]⁺
- Ejemplo 286: 7-[[1-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.86 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.03 (br s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (m, 3H). LCMS *m/z* = 491.2 [MH]⁺
- Ejemplo 287: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄): 2.03 (d, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.58 (s, 1H). LCMS *m/z* = 435.0 [MH]⁺
- 20 Ejemplo 288: [4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.67 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.94 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.14 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457.0 [MH]⁺
- 25 Ejemplo 289: 5-Ciclopropil-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.63 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). LCMS *m/z* = 349.9 [MH]⁺
- Ejemplo 290: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-(metoximetil)ciclopropil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 0.86 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). LCMS *m/z* = 394.2 [MH]⁺
- 30

- 5 Ejemplo 292: [3-(4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)azetidin-1-il](ciclopropil)metanone; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.72 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS *m/z* = 433.0 [MH]⁺
- 10 Ejemplo 293: 5-{1-[(ciclopropilmetil)sulfonil]azetidin-3-il}-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.38 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.30 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.42-7.67 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS *m/z* = 483.1 [MH]⁺
- 15 Ejemplo 294: 5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378.2 [MH]⁺; RT [Método SFC A8] = 4.963 mins
- 20 Ejemplo 295: 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 0.69 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.29 (s, 1H). LCMS *m/z* = 376.0 [MH]⁺
- Ejemplo 296: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4.15 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H). LCMS *m/z* = 418.2 [MH]⁺
- 25 Ejemplo 297: 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 6.06 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.54-6.62 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS *m/z* = 457.0 [MH]⁺
- 30 Ejemplo 298: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.80

5 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04 (br s, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS m/z = 443.0 [MH]⁺

Ejemplo 299: 5-(1,3-Benzoxazol-7-il)-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.63 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.39-7.61 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS m/z = 427.0 [MH]⁺

10

Ejemplo 300: (-) 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado utilizando el Método SFC D4; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS m/z = 458.1 [MH]⁺; RT [Método SFC D2] = 9.322 min; [α]_D MeOH = -19.9°.

15

Ejemplo 301: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(1,3-oxazol-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.65 (s, 2H), 7.40-7.67 (m, 5H), 7.86 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H). LCMS m/z = 377.1 [MH]⁺

20

Ejemplo 302: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS m/z = 460.2 [MH]⁺

25

Ejemplo 303: (+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; Separado utilizando Método SFC B1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.74 (m, 2H). LCMS m/z = 460.3 [MH]⁺; RT [método SFC B2] = 5.064 min; [α]_D MeOH = +4.4°

30

Ejemplo 304: (-) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2;

5 Separado utilizando el Método SFC B1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.84 (t, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 460.3 [MH]⁺; RT [método SFC B2] = 5.884 min

Ejemplo 305: (-) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; Separado utilizando el método SFC A10; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464.1 [MH]⁺; RT [Método SFC A2] = 4.106 min; [α]_D MeOH = -25.2°

15 Ejemplo 306: (+) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado utilizando el Método SFC A10; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464.1 [MH]⁺; RT [Método SFC A2] = 4.455 min; [α]_D MeOH = +27.3°

Ejemplo 307: (+) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; Separado utilizando el Método SFC F1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 25 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.35 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464.1 [MH]⁺; RT [Método SFC F2] = 7.170 min; [α]_D MeOH = +25.9°

Ejemplo 308: (-) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado 30 utilizando el Método SFC F1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.35 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS *m/z* = 464.1 [MH]⁺; RT [Método SFC F2] = 7.535 min; [α]_D MeOH = -21.9°

Ejemplo 309: 7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; 35

5 Separado utilizando el método HPLC Método C30; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (t, 3H), 2.34-2.40 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.20-8.35 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS *m/z* = 497.2 [MH]⁺; RT [método HPLC C10] = 2.339 min

Ejemplo 310: 7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado utilizando método HPLC Método C30; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS *m/z* = 497.2 [MH]⁺; RT [Método HPLC C10] = 2.882 min

15 Ejemplo 311: 7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1; Separado utilizando método HPLC Método G3; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.37-2.41 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 502.1 [MH]⁺

20 Ejemplo 312: 7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado utilizando el Método HPLC G3; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS *m/z* = 502.1 [MH]⁺

25 Ejemplo 313: 5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado utilizando el Método HPLC C22A; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (t, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.77 (br s, 2H), 6.88-7.15 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS *m/z* = 484.1 [MH]⁺; RT [Método HPLC C7] = 4.154 min.

30 Ejemplo 314: 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxietil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.32 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.06 (br s, 2H), 6.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54-7.66 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.74 (s, 1H). LCMS *m/z* = 461.3 [MH]⁺

- 5 Ejemplo 315: 7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il](oxetan-3-il)metil]-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 4.05 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.75 (s, 1H). LCMS *m/z* = 474.2 [MH]⁺
- 10 Ejemplo 316: (+) 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2; Separado utilizando el método SFC C3; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.54 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS *m/z* = 378.4 [MH]⁺; RT [Método SFC C2] = 6.081 min; [α]_D MeOH = +29.5°
- 15 Ejemplo 317: 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 0.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). LCMS *m/z* = 349.2 [MH]⁺
- 20 Ejemplo 318: 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; ¹HNMR (400 MHz, MeOD-d₄) 2.00 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 6.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 447.8 [MH]⁺
- 25 Ejemplo 319: 6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{1-[1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina; LCMS *m/z* = 500.0 [MH]⁺
- 30 Ejemplo 320: 4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1; Separado utilizando el método HPLC Q1; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 0.77 (m, 4H), 2.12 (d, 3H), 4.20 (m, 1H), 5.31 (br s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS *m/z* = 500.1 [MH]⁺
- Ejemplo 321: 4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2; Separado utilizando el método HPLC Q1; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.79 (m,

- 5 2H), 0.86 (m, 1H), 2.10 (d, 3H), 4.33 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.80 (s, 1H). LCMS m/z = 500.1 [MH]⁺
- Ejemplo 322: 4-Amino-7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1; Separado utilizando el método HPLC C34; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.93 (m, 10 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 6.26 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS m/z = 527.2 [MH]⁺; RT [método HPLC C11] = 5.864 min

Métodos de Cristalografía de Rayos X

- 15 Los siguientes métodos se utilizaron para obtener los datos de cristalografía de rayos X de varios compuestos.

El Análisis de Rayos X de Cristal Sencillo para el Ejemplo 27.

- La recolección de datos se llevó a cabo en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en escáneres omega y fi.
- 20 La estructura se disolvió por métodos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo espacial C2/c de clase Monoclínica. Posteriormente, la estructura se refinó mediante el método de cuadros mínimos de matriz aumentada. Los átomos diferentes al hidrógeno se encontraron y refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico.
- 25 Los átomos de hidrógeno ubicados sobre nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencia de Fourier y se refinieron con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se les permitió subir sobre sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. El grupo CF₃ se desordena y modela con dos ocupaciones. El índice-R final fue 3.8%. Una diferencia
- 30 Fourier final no reveló densidad de electrón faltante o perdida. El cristal pertinente, la recolección de datos y el refinamientos se resumen en la Tabla XRAY-EX27.

Tabla XRAY-EX27. Datos de cristal y refinamiento de estructura para el Ejemplo 27.

- | | |
|--------------------|---|
| Fórmula empírica | C ₂₂ H ₁₃ N ₉ F ₄ |
| 35 Peso de fórmula | 479.41 |
| | 256 |

5	Temperatura	22.85(2) C	
	Longitud de onda	1.54178 Å	
	Sistema cristalino	Monoclínico	
	Grupo espacial	C2/c	
	Dimensiones de celda unitaria	a = 40.9109(10) Å	$\alpha = 90^\circ$.
10		b = 6.1608(2) Å	$\beta = 116.502(3)^\circ$.
		c = 18.5613(5) Å	$\gamma = 90^\circ$.
	Volumen	4186.7(2) Å ³	
	Z	8	
	Densidad (calculada)	1.521 mg/m ³	
15	Calidad de ajuste en F ²	1.034	
	Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0383, wR2 = 0.0996	
	Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1062	

El Análisis de Rayos X de Cristal Sencillo para el Ejemplo 161.

20 Se descubrió que el compuesto del Ejemplo 161 es 7-((1S)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil)-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

La recolección de datos se llevó a cabo en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en escáneres omega y fi.

25 La estructura se disolvió por métodos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo espacial P2₁. Posteriormente, la estructura se refinó mediante el método de cuadros mínimos de matriz aumentada. Los átomos diferentes al hidrógeno se encontraron y refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico. Los átomos de hidrógeno ubicados sobre nitrógeno se encontraron a

30 partir del mapa de diferencia de Fourier y se refinieron con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se les permitió subir sobre sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. Moléculas en

35 moléculas en la unidad asimétrica configuradas en una la relación pseudo-simétrica. Ambas moléculas en la unidad asimétrica tienen la misma quiralidad. El análisis de la estructura absoluta utilizando los métodos de probabilidad (Hooft 2008) se realizó

5	utilizando PLATON (Spek 2010). Se asumió que la muestra es enantiopura; los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado de manera correcta. El índice-R final fue 4.9%. Una diferencia Fourier final no reveló densidad de electrón faltante o perdida. El cristal pertinente, la recolección de datos y el refinamientos se resumen en la Tabla XRAY-EX161.		
10	Tabla XRAY-EX161. Datos de cristal y refinamiento de estructura para el Ejemplo 161.		
	Fórmula empírica	C ₂₂ H ₁₆ F ₅ N ₉	
	Peso de fórmula	501.44	
	Temperatura	22.85(2) C	
15	Longitud de onda	1.54178 Å	
	Sistema cristalino	Monoclínico	
	Grupo espacial	P2 ₁	
	Dimensiones de celda unitaria	a = 16.0097(8) Å	α = 90°.
		b = 7.8827(5) Å	β = 102.096(3)°.
20		c = 17.6077(10) Å	γ = 90°.
	Volumen	2172.8(2) Å ³	
	Z	4	
	Densidad (calculada)	1.533 mg/m ³	
	Calidad de ajuste en F ²	1.039	
25	Índices R finales [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R ₁ = 0.0491, wR ₂ = 0.1256	
	Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.0657, wR ₂ = 0.1381	

El Análisis de Rayos X de Cristal Sencillo para el Ejemplo 162.

30 Se descubrió que el compuesto del Ejemplo 162 es 7-[(1R)-1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina.

La recolección de datos se llevó a cabo en un difractómetro Bruker APEX a
35 temperatura ambiente. La recolección de datos consiste en escáneres omega y fi.

5 La estructura se disolvió mediante métodos directos utilizando el paquete de software SHELX en el grupo espacial $P2_1$ de clase Monoclínica. Posteriormente, la estructura se refinó mediante el método de cuadros mínimos de matriz aumentada. Los átomos diferentes al hidrógeno se encontraron y refinaron utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico. Los átomos de hidrógeno ubicados sobre nitrógeno se encontraron a partir del mapa de diferencia de Fourier y se refinieron con distancias restringidas. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se les permitió subir sobre sus átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. El análisis de la estructura absoluta utilizando los métodos de probabilidad (Hooft 2008) se realizó utilizando PLATON (Spek 2010). Asumiendo que la muestra presentada es enantiopura, los resultados indica que la estructura se ha asignado de manera correcta. La configuración absoluta confirmó como opuesta a otro enantiómero único resuelto. El índice-R final fue 5.8%. Una diferencia Fourier final no reveló densidad de electrón faltante o perdida. El cristal pertinente, la recolección de datos y los refinamientos se resumen en la Tabla XRAY-EX162.

Tabla XRAY-EX162. Datos de cristal y refinamiento de estructura para el Ejemplo 162.

	Fórmula empírica	C ₂₂ H ₁₆ F ₅ N ₉	
	Peso de fórmula	501.44	
25	Temperatura	22.85(2) °C	
	Longitud de onda	1.54178 Å	
	Sistema cristalino	Monoclínico	
	Grupo espacial	$P2_1$	
	Dimensiones de celda unitaria	a = 16.0163(6) Å	$\alpha = 90^\circ$.
30		b = 7.8766(3) Å	$\beta = 102.117(2)^\circ$.
		c = 17.6201(8) Å	$\gamma = 90^\circ$.
	Volumen	2173.32(15) Å ³	
	Z	4	
	Densidad (calculada)	1.533 mg/m ³	
35	Calidad de ajuste en F^2	1.026	
	Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0576, wR2 = 0.1374	

5 Índices R (todos los datos)

$R^2 = 0.0758$, $wR^2 = 0.1487$

5 **Software y Referencias:**

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A.L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C.F. Macrae, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 39, 453-457, 2006.

10 OLEX2, Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., (2009). *J. Appl. Cryst.*, 42, 339-341.

R.W.W. Hooft et al. *J. Appl. Cryst.* (2008). 41. 96-103.

H.D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881.

15 Ensayo Electrofisiológico de Cámara Ussing de Potenciación CFTR en Células Epiteliales Bronquiales CF

Las células (CF hBE) epiteliales bronquiales humanas fibrosas quísticas primarias se expandieron y cultivaron de acuerdo con métodos publicados (Neuberger et al., Capítulo 4 de Cystic Fibrosis, Methods in Molecular Biology vol. 20 741, pp. 39-54 (2011)). Las células bien diferenciadas (> 30 días en interfaz aérea/líquida) en filtros Snapwell (Corning Costar, cat. no. 3801) se montaron en cámaras Ussing (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Los cultivos F508del/F508del se ensayaron a 27 °C y las células G551D/F508del se ensayaron a 35 °C. Disolución fisiológica amortiguada HEPES (composición (en mM): 137 NaCl, 4 25 KCl, 1 MgCl₂, 1.8 CaCl₂, 10 HEPES Na) se utilizó en la cámara tanto apical como basolateral. Las cámaras se borbotearon con aire para promover la mezcla y el voltaje se fijó en cero. Amilorida (30 uM), forskolina (10 uM), el compuesto de prueba (4 concentraciones de incremento) y CFTRinh-172 (20 uM) se añadieron secuencialmente con 20-25 minutos entre adiciones. Las corrientes de cortocircuito 30 se adquirieron y analizaron utilizando LabScribe2. Las respuestas del compuesto de prueba se graduaron con relación a las respuestas para DMSO (0%) y la respuesta máxima de un potenciador de control positivo (100%).

Ensayo de Flujo de Ion FRT de Potenciación F508del CFTR

Las líneas celulares de tiroides de rata Fischer (FRT por sus siglas en inglés) 35 que expresan F508del V470 CFTR recombinante y proteína fluorescente amarilla sensible a haluro (Pedemonte et al., J. Clin. Invest. 115(9) 2564-71 (2005)) se

5 seleccionar en 25,000 células/pocillo en 50 ul/pocillo de medio de cultivo en placas
de 384 pocillos tratadas con cultivo de tejido de fondo clara y con paredes negras
(Corning, cat. no. 3712). Después de un día, las células se preincubaron a 27 °C/5%
de CO₂ durante 16-24 horas. Posteriormente, se lavaron las células con dPBS y se
trataron con forskolina (20 uM) y con el compuesto de prueba durante 30 min por
10 medio de adición de 20 ul de tampón de dilución de compuesto (dPBS que contiene
forskolina y el compuesto de prueba). Las placas se cargaron al lector de placa de
procesamiento de imágenes fluorescentes (Dispositivos Moleculares). Después una
lectura de fluoresceína inicial, tampón de yoduro (25 ul) (composición (en mM): 137
NaI, 1.5 K₂PO₄, 8.1 NaH₂PO₄, 2.7 KCl, 0.5 MgCl₂, 1 CaCl₂) se añadió y una segunda
15 lectura de fluoresceína se realizó después de aproximadamente 21 segundos. El
tratamiento de datos involucró la división de la segunda lectura de fluoresceína por
medio de la lectura de fluoresceína inicial, después se graduó la fluoresceína de
punto final normalizada con respecto a las respuestas para DMSO (0%) y un
potenciador de control positivo (100%).

Ej. No.	Nombre del Compuesto	CF hBE Ussing EC ₅₀ (nM)	FRT EC ₅₀ (nM)
1	4-Amino-5-[2-(difluorometil) pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-pirazol-4-il] etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carbonitrilo, enantiómero 1	1.66	0.55
2	4-Amino-5-[2-(difluorometil) pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluoro fenil)-1H-pirazol-4-il] etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carbonitrilo, enantiómero 2	8.77	7.51
3	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2- (trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6- carbonitrilo, enantiómero 1	3.36	9.17
4	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2- (trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6- carbonitrilo, enantiómero 2	0.56	0.61
5	4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2- (trifluorometil) pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6- carbonitrilo, enantiómero 1	7.73	7.69

6	4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil) pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	1.19	1.01
7	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluoro fenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	1.84	2.76
8	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	15.49	35.18
9	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	20.38	12.16
10	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	70.28	77.56
11	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	33.47	19.80
12	4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	22.46	6.66
13	4-Amino-7-(1-(1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	266.93	96.78
14	4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	12.96	23.61
15	4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	7.00	7.22
16	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	9.0	6.39

17	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	49.5	45.29
18	4-Amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	12.49	10.79
19	4-Amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	34.70	69.62
20	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	5.48	14.15
21	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	0.45	0.87
22	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	6.84	4.05
23	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	32.50	41.79
24	4-Amino-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero único	30.00	21.52
25	4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	40.95	95.94
26	4-Amino-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	35.73	129.66
27	4-Amino-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	1.25	1.27
28	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.

29	4-Amino-7-[[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	2.24	2.33
30	4-Amino-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	2.03	0.59
31	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
32	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
33	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
34	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
35	4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
36	4-Amino-7-{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
37	4-Amino-7-[[1-(2-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	16.28	13.53
38	4-Amino-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	N.D.	N.D.
39	4-Amino-7-[(1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo]	N.D.	N.D.
40	6-Bromo-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	1.30	2.18

41	6-Bromo-7-{{1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il}metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
42	6-Bromo-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{{1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
43	6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{{1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
44	6-Bromo-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
45	6-Bromo-7-{{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
46	6-Bromo-5-[2-(difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
47	6-Bromo-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
48	6-Bromo-7-{{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
49	6-Bromo-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
50	6-Bromo-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
51	6-Bromo-7-{{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
52	6-Bromo-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
53	6-Bromo-7-{{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
54	6-Bromo-7-{{1-[1-(2,3-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.

55	6-Bromo-5-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, single enantiómero	N.D.	N.D.
56	6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
57	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	65.88	28.80
58	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	28.89	231.93
59	5-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	32.00	195.46
60	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	80.00	45.26
61	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(isoquinolin-8-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	1477.33
62	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(7H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	2223.78
63	5-(6-Fluoro-2-metilquinolin-7-il)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	4536.99
64	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	80.28	80.00
65	7-(4-Amino-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one	N.D.	1420.13
66	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(1H-indazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	1321.00	572.78
67	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	142.00	54.59
68	5-(3-Fluoro-4-metilfenil)-7-{1-[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	26.14	111.69
69	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	915.49

70	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	30.65	110.41
71	7-{1-[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]etil}-5-(1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	129.26
72	3-(4-Amino-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-5-metoxibenzonitrilo	57.00	186.40
73	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	320.24
74	5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	59.00	328.40
75	5-(4-Etoxi-3-fluorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	38.02	99.58
76	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	2379.55
77	5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	17.40	62.46
78	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	1378.73
79	4-(4-Amino-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-metoxibenzonitrilo	150.00	75.20
80	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(7H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	3780.33
81	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(1H-indol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	338.00	378.76
82	5-(4-Cloro-2-metoxifenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	25.00	77.38
83	5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	39.76	71.88
84	4-(4-Amino-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo	N.D.	1563.65
85	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxi fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	56.93	73.44

86	7-{{1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}etil}-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	659.00	539.38
87	5-(2,4-Dimetoxifenil)-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	55.00	102.18
88	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-(metilsulfanil)fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	38.17	41.28
89	5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	35.92	73.75
90	5-[2-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	34.80	45.48
91	1-[5-(4-Amino-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}tiofen-2-il]etanone	N.D.	111.23
92	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	2418.75
93	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	691.00
94	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-fenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	140.00	361.46
95	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	488.20
96	1-[4-(4-Amino-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil]etanone	133.00	98.61
97	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[3-(trifluorometil)fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	164.00	230.89
98	5-(4-Cloro-3-fluorofenil)-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	27.99	40.87
99	5-(3-Cloro-5-fluorofenil)-7-{{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	35.90	50.00
100	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(quinolin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	277.25

101	6-(4-Amino-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-one	N.D.	4063.27
102	5-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	321.59
103	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	5149.07
104	5-(2,1,3-Benzoxadiazol-5-il)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	331.23
105	5-[4-(Dimetilamino)fenil]-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	75.00	374.14
106	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(tieno[3,2-c]piridin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	2084.01
107	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-[4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	122.00	172.41
108	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	706.36	1198.68
109	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	68.57	36.53
110	5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	6.21	2.65
111	(-) 5-(4-Clorofenil)-7-{(1R)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	135.93	533.25
112	(+) 5-(4-Clorofenil)-7-{(1S)-1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	17.50	68.57
113	(-) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	818.00	826.09
114	(+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	75.84	36.18

115	4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo, enantiómero 1	614.00	566.01
116	4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo, enantiómero 2	26.00	36.04
117	(+) 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	49.27	58.82
118	(-) 5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	162.50	378.28
119	(-) 5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	187.00	676.58
120	(+) 5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	5.48	33.40
121	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	89.20	30.00
122	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	1045.61
123	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	50.54	21.63
124	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	1236.99
125	5-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	199.00	395.01
126	5-(6-Metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	11.96	21.55
127	(-) 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	447.83	407.51

128	(+) 5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	42.64	19.08
129	7-[1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	10.67	8.46
130	7-[1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	187.00	234.04
131	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	282.00	623.43
132	(+) 5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	11.32	38.00
133	(-) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	721.00	918.45
134	(+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	28.90	13.41
135	(-) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	65.25	202.63
136	(+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	3.46	15.35
137	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	10.26	5.86
138	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	260.71	265.51
139	(+) 5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	3.00	5.71

140	(-) 5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	63.00	171.17
141	(-) 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	133.00	277.11
142	(+) 5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	4.58	5.02
143	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	25.98	10.50
144	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	731.90
145	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	29.73	26.03
146	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	1187.28
147	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	N.D.	478.67
148	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	25.69	12.44
149	(+) 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	45.28	28.89
150	(-) 7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	926.00	297.54
151	(+) 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	35.50	34.08

152	(-) 7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	445.00	182.50
153	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	19.78	59.02
154	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	326.70	630.35
155	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	9.17	38.57
156	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	57.57	229.77
157	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	239.00	432.94
158	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	19.50	112.01
159	(+) 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	35.47	18.49
160	(-) 7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	593.00	451.65
161	7-((1S)-1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	10.88	8.60
162	7-((1R)-1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	339.26	362.79

163	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	97.15	295.97
164	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	4.58	8.18
165	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	247.00	727.74
166	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	9.00	24.58
167	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	50.52	24.97
168	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	2334.47	2951.43
169	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	4.90	7.98
170	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	48.76	214.23
171	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	3.87	11.65
172	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	77.56	202.59
173	(-) 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	26.66	29.26
174	(+) 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	31.55	19.63

175	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	8.00	9.89
176	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	106.00	203.77
177	7-{{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	18.89	21.62
178	7-{{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	850.21
179	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	23.07	9.97
180	7-{{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	1923.65
181	(+)-5-(4-Clorofenil)-7-{{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	24.49	538.07
182	(-)-5-(4-Clorofenil)-7-{{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	445.98	467.58
183	7-{{1-[3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	305.28	508.58
184	7-{{1-[3-(2-Fluorofenil)isoxazol-5-il]etil}-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	32.64	49.67
185	7-{{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	14.36	34.73
186	7-{{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	296.86	630.77

187	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	12.97	13.18
188	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil) pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	243.00	551.27
189	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina, enantiómero 1	10.18	6.72
190	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	457.35
191	7-{1-[3-(2-Fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-5-(5-metoxi pirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	103.00	918.14
192	4-(4-Amino-7-{[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo	118.31	83.03
193	7-{[2-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-5-(2-metoxi piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	116.56	43.77
194	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	12.21	28.59
195	5-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	25.29	63.62
196	5-[2-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	49.00	15.59
197	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(1,3-oxazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	811.00	254.38
198	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(tetrahidrofuran-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	2118.00	>25000
199	5-(2,5-Dihidrofuran-2-il)-7-((1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
200	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxi pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	477.59	100.23
201	No example 201 was prepared	-	-

202	7-{{1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil}-5-(2-metoxi piridin-3-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	798.00	922.43
203	7-{{1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil}-5-(4-metoxi pirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	2534.00	1606.59
204	5-(2-(Difluorometil)pirimidin-5-il)-7-{{1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il}metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
205	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
206	7-{{1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil}-5-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	10.80	22.85
207	7-{{1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil}-5-(3-metoxi piridin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	238.33	225.67
208	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	55.00	404.18
209	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	295.00	343.12
210	7-{{1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il}metil}-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	158.22	123.09
211	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	25.92	109.46
212	5-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	12.21	68.22
213	5-[6-(Ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	23.11	58.63
214	5-[4-(Ciclopropoxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	39.64	90.62
215	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	183.73	79.27
216	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	58.83	25.21
217	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.

218	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
219	7-[1-(1-Fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
220	5-(6-metoxipiridin-3-il)-7-[1-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
221	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
222	5-[2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
223	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	7.23	11.13
224	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	18.97	9.04
225	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1,3-oxazol-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	93.22	37.31
226	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(1H-pirazol-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
227	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
228	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
229	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
230	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
231	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
232	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
233	7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.

234	7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
235	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
236	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	38.78	56.00
237	5-(6-Ciclopropoxipiridin-3-il)-7-{1-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
238	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	133.00	60.57
239	4-(4-Amino-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorobenzonitrilo	83.00	94.43
240	5-[6-(Difluorometoxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
241	7-{1-[1-(4-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
242	5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-(1-{1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	204.53	377.79
243	7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	95.27	56.23
244	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	61.55	34.12
245	7-{1-[1-(3,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	42.44
246	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[4-metoxipirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	17.24
247	5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	12.43	16.20
248	5-(4-Metoxipirimidin-5-il)-7-{1-[1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	55.40	25.93
249	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	27.72	12.15

250	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-(oxetan-3-il)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina	N.D.	2197.25
251	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(3-metoxi pirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	5.41
252	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-[4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	23.91	27.62
253	7-{[5-(2-Fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(2-metoxi piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	1344.00	719.10
254	5-(4-Clorofenil)-7-{[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	140.00	422.22
255	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	64.70	259.42
256	5-(4-Clorofenil)-7-{2-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propan-2-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	45.00	341.42
257	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	38.30	288.88
258	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-amina	147.40	343.47
259	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	52.01	205.66
260	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	110.00	197.37
261	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(3-metoxifenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	232.00	168.99
262	5-(4-Clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	60.22	313.23
263	5-(4-Clorofenil)-7-{[2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	21.63	199.36
264	5-(4-Clorofenil)-7-{[2-(fenil-1H-imidazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	35.40	176.29
265	5-(4-Clorofenil)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	3876.40

266	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(2-metilfenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	252.72	138.20
267	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[3-(3-fluorofenil)-1,2-oxazol-5-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	136.00	1123.17
268	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	578.00	470.34
269	5-(4-Clorofenil)-7-[(3-ciclohexil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	22.70	478.17
270	7-({1-[4-(Difluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}metil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	47.71	451.22
271	7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
272	5-(2-Metoxipiridin-3-il)-7-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	833.00	397.95
273	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
274	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
275	7-{1-[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]etil}-5-[2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
276	7-{1-[2-(2,4-Difluorofenil)-2H-imidazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
277	7-(1-(1-(2-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-5-(2-(trifluoro metil)pirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
278	7-{[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	152.00	218.72
279	7-{[1-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	N.D.
280	5-(4-Clorofenil)-7-[(3-ciclopropil-1,2-oxazol-5-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	126.70	2667.23
281	5-(4-Clorofenil)-7-[(1-ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	170.33

282	5-(4-Clorofenil)-7-[(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	216.41	908.97
283	5-(4-Clorofenil)-7-[[3-(propan-2-il)-1,2-oxazol-5-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	111.00	659.26
284	5-(4-Clorofenil)-7-[(5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	551.50	N.D.
285	5-(4-Clorofenil)-7-[[5-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	3504.00	3694.98
286	7-[[1-(2,6-Difluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	176.00	80.98
287	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	254.00	112.12
288	[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-7-{1-[1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	39.64	90.62
289	5-Ciclopropil-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	342.00	141.76
290	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-[2-(metoximetil)ciclopropil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	997.00	668.58
291	No example 291 was prepared	-	-
292	[3-(4-Amino-7-[[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)azetidin-1-il](ciclopropil) metanone	N.D.	3205.94
293	5-{1-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]azetidin-3-il}-7-{1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	1886.61
294	5-Ciclobutil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	189.00	167.01
295	5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	389.33	184.93
296	7-[[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-5-(3-metoxipirazin-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	50.29	123.84

297	7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	40.14	57.50
298	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]ciclopropil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	245.00	179.96
299	5-(1,3-Benzoxazol-7-il)-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	273.00	235.15
300	(-) 7-{Ciclopropil[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	453.04	154.01
301	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	461.00	359.89
302	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	297.00	232.22
303	(+) 7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	1636.00	2738.32
304	(-) 7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	134.86	190.32
305	(-) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	372.00	545.18
306	(+) 7-{1-[1-(2,3-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il] propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	26.12	22.22
307	(+) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	55.39	45.80
308	(-) 7-{1-[1-(2,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	430.00	361.69
309	7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	69.00	69.05

310	7-{1-[1-(6-Metoxipiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	N.D.	1296.62
311	7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 1	110.99	249.62
312	7-{1-[1-(3,5-Difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	279.00	1019.89
313	5-[2-(Difluorometil)pirimidin-5-il]-7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	131.00	74.91
314	7-{1-[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-2-metoxi etil}-5-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	357.71	230.43
315	7-{[1-(2-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il](oxetan-3-il) metil}-5-(4-metoxipirimidin-5-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	2934.00	933.26
316	(+) 5-Ciclopropil-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina, enantiómero 2	541.00	754.28
317	5-Ciclopropil-7-{[1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	87.01	128.66
318	5-(4-Clorofenil)-7-{1-[1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-N-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	397.00	2992.44
319	6-Bromo-5-(4-clorofenil)-7-{[1-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina	N.D.	193.70
320	4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2,4-difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	46.19	120.14
321	4-Amino-5-[6-(ciclopropiloxi)piridin-3-il]-7-{1-[1-(2,4-difluoro fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 2	140.59	359.50
322	4-Amino-7-{1-[1-(3,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-5-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-6-carbonitrilo, enantiómero 1	33.76	49.93

5 N.D. = no determinado

Los siguientes datos se obtuvieron utilizando el ensayo de cámara Ussing G551D/F508del llevado a cabo a 35 grados Celsius.

Ejemplo Número	CF hBE EC ₅₀ (nM)
27	17
134	826
161	303
162	8452