

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 392**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.01.2013 E 13728918 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2657233**

54 Título: **Compuesto de alquilnilbenceno 3,5-disustituido y sal del mismo**

30 Prioridad:

19.01.2012 JP 2012009467

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.10.2014

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP

72 Inventor/es:

SAGARA, TAKESHI;
ITO, SATORU;
OTSUKI, SACHIE y
SOOTOME, HIROSHI

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 516 392 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de alquinilbenceno 3,5-disustituido y sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de alquinilbenceno 3,5-disustituido y a una sal del mismo que tiene efectos inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; a una composición farmacéutica, a un inhibidor de FGFR, y a un agente antitumoral, comprendiendo cada uno el compuesto de alquinilbenceno 3,5-disustituido o una sal del mismo como principio activo; a un método para tratar un tumor; y a la utilización del compuesto en el tratamiento de un tumor.

Antecedentes de la técnica

15 Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) están implicados en la regulación de diversos procesos fisiológicos, tales como la proliferación, quimiotaxia y diferenciación celulares. La actividad fisiológica de los FGFs está mediada por receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFRs), que son receptores específicos de la superficie celular. Los FGFRs pertenecen a una familia de proteína tirosina cinasas receptoras, y comprenden un dominio de unión a ligando extracelular, un único dominio transmembránico, y un dominio de tirosina cinasa intracelular. Hasta ahora se han identificado cuatro tipos de FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4). Los FGFRs se unen a FGFs para formar dímeros, y son activados por fosforilación. La activación de los receptores induce movilización y activación de moléculas de transducción de señales aguas abajo específicas, desarrollando de ese modo funciones fisiológicas.

25 Se han realizado muchos informes sobre la relación entre la señalización aberrante de FGF/FGFR y diversos cánceres humanos (por ejemplo, NPL 1, NPL 2, y NPL 3). La activación aberrante de la señalización de FGF/FGFR en cáncer humano se considera que es atribuible a un mecanismo autocrino o paracrino mediante sobreexpresión de FGFRs y/o amplificación génica, mutación génica, translocalización cromosómica, o sobreproducción de FGFs (ligandos). Además, se considera que tal señalización aberrante es parcialmente responsable de la resistencia terapéutica a fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer u otros inhibidores de tirosina cinasas receptoras en cáncer humano (NPL 4). Además, es conocido que la señalización aberrante está asociada con diversas enfermedades provocadas por procesos angiogénicos anormales, tales como tumor sólido, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía, y degeneración macular relacionada con la edad (NPL 5).

35 En consecuencia, las terapias dirigidas para la señalización de FGF/FGFR no sólo tienen un efecto antitumoral directo sobre células tumorales que son muy dependientes de la señalización de FGF/FGFR, sino también muestran un efecto inhibidor sobre angiogénesis tumoral inducida por la señalización de FGF/FGFR; de este modo, se espera que tales terapias sean terapias específicas prometedoras que tienen efectos antitumorales suficientes. Además, se espera que tales terapias proporcionen potenciadores del efecto farmacéutico para fármacos contra el cáncer quimioterapéuticos existentes u otros inhibidores de tirosina cinasas receptoras, o proporcionen remedios terapéuticos eficaces para tipos de cánceres que son resistentes o insensibles a estos fármacos.

45 El PTL 1 describe un amplio intervalo de compuestos bicíclicos condensados que tienen actividad inhibidora de mTOR; sin embargo, los compuestos descritos específicamente son todos ellos compuestos de imidazopirazina, y la actividad inhibidora de FGFR no se menciona en ninguna parte en PTL 1. El PTL 2 describe compuestos inhibidores de BTK que tienen un sustituyente característico en la posición 3 del anillo de pirazolopirimidina, pero no dice nada sobre la actividad inhibidora de FGFR. El PTL 3 describe compuestos inhibidores de HSP90 que tienen un sustituyente característico en la posición 5 del anillo de pirrolopirimidina, pero no dice nada sobre la actividad inhibidora de FGFR.

Listado de citas

Bibliografía de patentes

55 PTL 1: WO 2007/087395

PTL 2: WO 2008/121742

PTL 3: WO 2010/043865

Bibliografía no de patentes

NPL 1: J. Clin. Oncol. 24, 3664-3671 (2006)

65 NPL 2: Mol. Cancer Res. 3, 655-667 (2005)

NPL 3: Cancer Res. 70, 2085-2094 (2010)

NPL 4: Clin. Cancer Res. 17, 6130-6139 (2011)

NPL 5: Nat. Med. 1, 27-31 (1995)

Sumario de la invención

Problema técnico

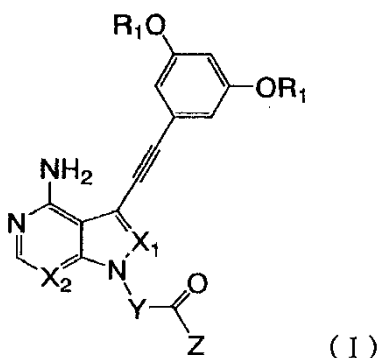
Aunque se espera que los inhibidores de FGFR tengan efectos terapéuticos sobre diversos carcinomas como se describe anteriormente, todavía no se ha encontrado un inhibidor potente y muy selectivo de FGFR.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga actividad inhibidora de FGFR y que sea útil como un agente contra el cáncer.

Solución al problema

Se ha realizado una investigación amplia para lograr el objetivo anterior, y se ha descubierto que un compuesto de alquilbenceno que contiene un sustituyente específico tiene actividad inhibidora de FGFR excelente y efectos inhibidores sobre el crecimiento de células cancerosas, y es útil como un medicamento para el tratamiento de un cáncer. La presente invención se ha logrado basándose en este hallazgo.

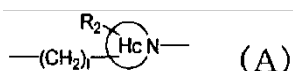
La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I)



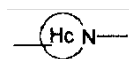
en la que R₁ es igual o diferente, y cada uno representa alquilo de C₁-C₆;

X₁ y X₂ representan independientemente N o CH;

Y es un grupo representado por la Fórmula (A)

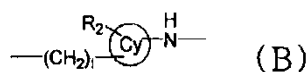


(en la que el resto divalente representado por



es heterocicloalquileo de C₃-C₁₀ que contiene nitrógeno),

un grupo representado por la Fórmula (B)



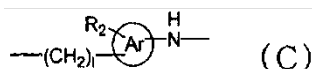
(en la que el resto divalente representado por



es cicloalquileo de C₃-C₁₀), o

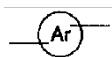
un grupo representado por la Fórmula (C)

5



(en la que el resto divalente representado por

10



es arileno de C₆-C₁₂);

R₂ es hidrógeno, alquínilo de C₂-C₆, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), hidroxi-alquilo de C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo de C₁-C₆, o heteroarilo de C₂-C₉ que tiene opcionalmente R₃;

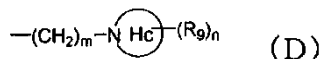
15

R₃ es alquilo de C₁-C₆ o di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo de C₁-C₆;

Z es -C(R₄)=C(R₅)(R₆) o -C≡C-R₇;

20

R₄, R₅, y R₆ son iguales o diferentes, y representan cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁-C₆ que tiene opcionalmente R₈, o un grupo representado por la Fórmula (D)



25

(en la que el resto monovalente representado por



30

es heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ que contiene nitrógeno),

R₇ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, o hidroxi-alquilo de C₁-C₆;

R₈ es -OR_x o -N(R_x)(R_y);

35

R₉ es alquilo de C₁-C₆, halógeno, o -OR_x;

R_x y R_y son iguales o diferentes, y representan cada uno hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo de C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆;

40

l es un número entero de 0 a 3;

m es un número entero de 1 a 3; y

n es un número entero de 0 a 2; o

45

una sal del mismo.

La presente invención proporciona un inhibidor de FGFR que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo.

50

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y un vehículo farmacológicamente aceptable.

La presente invención proporciona un agente antitumoral que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo.

55

La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para la utilización en el tratamiento de un tumor.

60

Además, la presente invención proporciona el uso del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en la preparación de un agente antitumoral.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se puede proporcionar un nuevo compuesto representado por la Fórmula (I) anterior o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de FGFR.

Se ha aclarado que el compuesto o una sal del mismo de la presente invención tiene excelente actividad inhibidora de FGFR, y muestra efectos inhibidores sobre el crecimiento de células cancerosas. En consecuencia, el compuesto o una sal del mismo de la presente invención es útil para prevenir y/o tratar un cáncer.

Descripción de las formas de realización

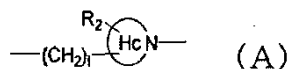
El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula (I) anterior es un compuesto de alquinilbenceno 3,5-disustituido que contiene un grupo heteroarilo condensado sustituido con una amida α,β -insaturada vía un resto espaciador, y no se describe en ninguno de los documentos de la técnica anterior previos.

En la presente memoria descriptiva, el término "alquilo de C_1 - C_6 " se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y similares. El alquilo de C_1 - C_6 es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono (un grupo alquilo de C_1 - C_4), y más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

En la presente memoria, el término "cicloalquilo de C_3 - C_{10} " se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o policíclico que tiene 3 a 10 átomos de carbono, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquilo de C_3 - C_6). Ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalilo, y similares. Se prefieren ciclopropilo y ciclobutilo. En la presente memoria, el resto divalente representado por



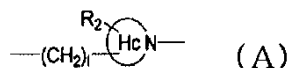
del grupo representado por la Fórmula (A)



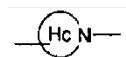
(en la que R_2 y l son como se definen anteriormente)

es un grupo heterocicloalquileno divalente de C_3 - C_{10} que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que contiene además 0 a 2 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de átomos de oxígeno y de azufre en el anillo (un grupo heterocicloalquileno de C_3 - C_{10} que contiene nitrógeno), y es preferiblemente un grupo heterocicloalquileno de C_3 - C_5 que contiene 1 a 3 átomo de nitrógenos en el anillo y que contiene además 0 a 1 átomo de oxígeno en el anillo (un grupo heterocicloalquileno de C_3 - C_5 que contiene nitrógeno). Ejemplos específicos de los mismos incluyen azetidinileno, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, morfolinileno, octahidroquinolinileno, octahidroindolileno, y similares. Entre ellos, son preferidos azetidinileno, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, y morfolinileno.

El grupo representado por la Fórmula (A)



se refiere a un grupo heterocicloalquileno de C_3 - C_{10} divalente que contiene nitrógeno representado por

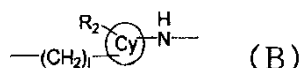


en la que el átomo de nitrógeno tiene un brazo, y el otro brazo está conectado a un sustituyente $-(CH_2)_1-$, y está presente un sustituyente R_2 en el anillo.

En la presente memoria, el resto divalente representado por



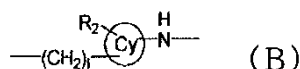
del grupo representado por la Fórmula (B)



(en la que R_2 y 1 son como se definen anteriormente)

se refiere a un grupo cicloalquileo divalente monocíclico o policíclico que tiene 3 a 10 átomos de carbono (un grupo cicloalquileo de C_3-C_{10}), y preferiblemente un grupo cicloalquileo divalente monocíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono (un grupo cicloalquileo de C_3-C_6). Ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, decalileno, y similares. Son preferibles ciclopropileno y (1,2- o 1,3-)ciclobutileno.

La fórmula (B)



se refiere a un grupo cicloalquileo de C_3-C_{10} divalente representado por

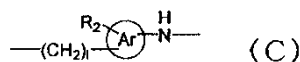


en la que un brazo está conectado a un grupo amino (NH) adyacente y el otro brazo está conectado a un sustituyente $-(CH_2)_1-$, y está presente un sustituyente R_2 en el anillo.

En la presente memoria, el resto divalente representado por



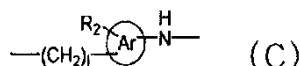
del grupo representado por la Fórmula (C)



(en la que R_2 y 1 son como se definen anteriormente)

se refiere a un grupo arileno divalente que tiene 6 a 12 átomos de carbono (un grupo arileno de C_6-C_{12}). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen fenileno, naftileno, bifenileno, y similares. Resulta preferido el fenileno.

La Fórmula (C)



se refiere a un grupo arileno de C_6-C_{12} divalente representado por

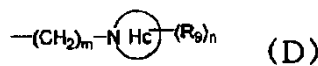


en la que un brazo está conectado a un grupo amino (NH) adyacente y el otro brazo está conectado a un sustituyente $-(CH_2)_1-$, y está presente un sustituyente R_2 en el anillo.

En esta memoria, el resto monovalente representado por



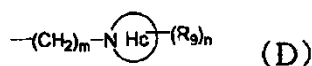
del grupo representado por la Fórmula (D)



(en la que R_9 , m, y n son como se definen anteriormente)

se refiere a un grupo heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y que contiene además 0 a 2 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de átomos de oxígeno y de azufre en el anillo (un grupo heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ que contiene nitrógeno), y es preferiblemente un grupo heterocicloalquilo de C₃-C₅ que contiene 1 a 3 átomos de nitrógenos en el anillo y que contiene además 0 a 1 átomo de oxígeno en el anillo (un grupo heterocicloalquilo de C₃-C₅ que contiene nitrógeno). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, octahidroquinolino, octahidroindolilo, y similares. Resultan preferidos azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, y morfolino.

La Fórmula (D)



representa un grupo heterocicloalquilo de C₃-C₁₀ que contiene nitrógeno, representado por



en la que el átomo de nitrógeno está unido a un sustituyente $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$, y están presentes n sustituyentes $\text{---}(\text{R}_9)_n$ en el anillo.

En esta memoria, el "heteroarilo de C₂-C₉" se refiere a un grupo heteroarilo de C₂-C₉ monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de átomos de nitrógeno, de oxígeno, y de azufre; y es preferiblemente un grupo heteroarilo de C₂-C₅ monocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de átomos de nitrógeno, de oxígeno, y de azufre (un grupo heteroarilo de C₂-C₅). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isobenzofurilo, indolizino, isoindolilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y similares. Resulta preferido el 1,3,4-oxadiazolilo.

En esta memoria, el término "alquino de C₂-C₆" se refiere a un grupo alquino de C₂-C₆ lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen etino, 2-propino, 2-hexino, y similares. Resulta preferido el etino.

En la presente memoria, el término "hidroxi-alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado que tiene un grupo hidroxilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, y similares. Entre ellos, son preferibles hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, y 2-hidroxibutilo.

En esta memoria, el término "grupo di(alquilo C₁-C₆)amino-alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado que tiene un grupo amino que tiene dos grupos alquilo de C₁-C₆ lineales o ramificados. Es preferible un grupo alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado que tiene un grupo amino que tiene dos grupos alquilo de C₁-C₄ lineales o ramificados (un grupo di(alquilo C₁-C₄)amino-alquilo de C₁-C₄). Los ejemplos específicos de los mismos incluyen dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, dimetilaminobutilo, dimetilaminopentilo, dimetilaminohexilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilaminobutilo, dietilaminopentilo, dietilaminohexilo, dipropilaminometilo, dibutilaminometilo, dipentilaminometilo, dihexilaminometilo, etil(metil)aminometilo, y similares. Son preferibles dimetilaminometilo y dietilaminometilo.

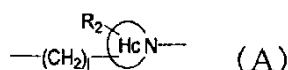
En esta memoria descriptiva, el término "alcoxi C₁-C₆-alquilo de C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado que tiene un grupo alcoxi de C₁-C₆ lineal o ramificado. Es preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado que tiene un grupo alcoxi de C₁-C₄ lineal o ramificado (un grupo alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄). Los ejemplos específicos de tales grupos incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propoximetilo, butoximetilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo, y similares. Entre ellos, es preferible 2-metoxietilo.

En esta memoria, ejemplos del "halógeno" incluyen cloro, bromo, flúor, y yodo. Es preferible flúor.

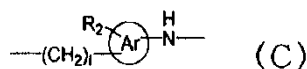
En la Fórmula (I), son preferibles las siguientes combinaciones de X₁ y X₂. (1) Cuando X₂ es N, X₁ es N o CH. (2) Cuando X₂ es CH, X₁ es CH.

En la Fórmula (I), 1 es preferiblemente 0 o 1.

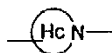
En la Fórmula (I), Y es preferiblemente un grupo representado por la Fórmula (A)



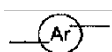
(en la que R_2 y 1 son como se definen anteriormente) o un grupo representado por la Fórmula (C)



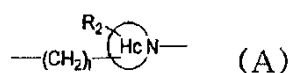
5 (en la que R_2 y 1 son como se definen anteriormente). Más preferiblemente, el resto divalente representado por



10 de un grupo representado por la Fórmula (A) es pirrolidinileno, azetidinileno, o piperidinileno, o el resto divalente representado por

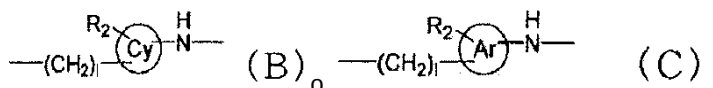


15 de un grupo representado por la Fórmula (C) es fenileno. En la Fórmula (I), son preferibles las siguientes combinaciones de Y y Z. Cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A)



20 (en la que R_2 y 1 son como se definen anteriormente),

Z es $\text{---C(R}_4\text{)=C(R}_5\text{)(R}_6\text{)}$ o $\text{---C}\equiv\text{C---R}_7$. Cuando Y es un grupo representado por la siguiente Fórmula (B) o (C):



25 (en las que R_2 y 1 son como se definen anteriormente), Z es $\text{---C(R}_4\text{)=C(R}_5\text{)(R}_6\text{)}$.

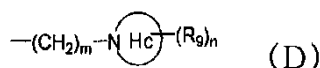
En la Fórmula (I), R_1 es preferiblemente alquilo de $\text{C}_1\text{---C}_4$, y más preferiblemente metilo o etilo.

30 En la Fórmula (I), R_2 es preferiblemente alquililo de $\text{C}_2\text{---C}_6$, ---C(=O)OR_x , hidroxi-alquilo de $\text{C}_1\text{---C}_4$, o heteroarilo de $\text{C}_2\text{---C}_9$ que tiene opcionalmente R_3 , y más preferiblemente etinilo, metoxycarbonilo, hidroximetilo, o 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente R_3 .

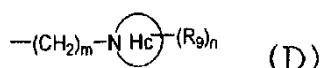
35 En la Fórmula (I), R_3 es preferiblemente alquilo de $\text{C}_1\text{---C}_4$ o di-(alquil $\text{C}_1\text{---C}_4$)amino-alquilo de $\text{C}_1\text{---C}_4$, y más preferiblemente metilo o dimetilaminometilo.

En la Fórmula (I), R_4 es preferiblemente hidrógeno o halógeno, más preferiblemente hidrógeno o flúor, y aún más preferiblemente hidrógeno.

40 En la Fórmula (I), R_5 y R_6 son preferiblemente hidrógeno, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{---C}_4$ que tiene opcionalmente R_8 , o un grupo representado por la Fórmula (D)



45 (en la que R_9 , m, y n son como se definen anteriormente), y más preferiblemente hidrógeno, metilo que tiene R_8 , o un grupo representado por la Fórmula (D)



50 (en la que R_9 , m, y n son como se definen anteriormente).

En la Fórmula (I), m es preferiblemente 1.

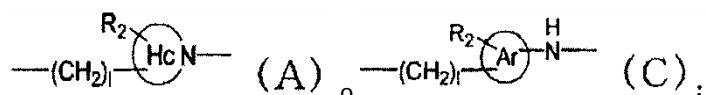
55 En la Fórmula (I), R_9 es preferiblemente alquilo de $\text{C}_1\text{---C}_4$, flúor, o hidroxi, y más preferiblemente metilo, flúor o hidroxi.

En la Fórmula (I), n es preferiblemente 0 o 1.

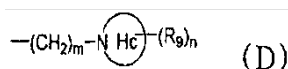
En la Fórmula (I), R₇ es preferiblemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, o hidroxi-alquilo de C₁-C₄, y más preferiblemente hidrógeno, hidroximetilo, metilo, o 2-hidroxi-2-metil-etilo.

- 5 En la Fórmula (I), R₈ es preferiblemente hidroxi o -N(R_x)(R_y). En esta fórmula, R_x y R_y son preferiblemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₁₀, o alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, y más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o 2-metoxietilo.

- 10 Compuestos preferidos de la presente invención son compuestos representados por la fórmula (I) en la que R₁ es alquilo de C₁-C₄; X₁ y X₂ son independientemente N o CH; Y es un grupo representado por las siguientes Fórmulas (A) o (C):

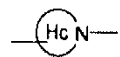


- 15 R₂ es alquino de C₂-C₆, -C(=O)OR_x, hidroxi-alquilo de C₁-C₄, o heteroarilo de C₂-C₉ que tiene opcionalmente R₃; R₃ es alquilo de C₁-C₄ o di(alquil C₁-C₄)amino-alquilo de C₁-C₄; Z es -C(R₄)=C(R₅)(R₆) o -C≡C-R₇; R₄ es hidrógeno o halógeno; R₅ y R₆ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C₁-C₄ que tiene opcionalmente R₈, o un grupo representado por la Fórmula (D)

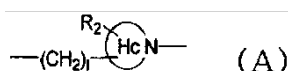


- 20 R₇ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, o hidroxi-alquilo de C₁-C₄; R₈ es hidroxi o -N(R_x)(R_y); R₉ es alquilo de C₁-C₄, flúor, o hidroxi; R_x y R_y son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₁₀, o alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄; y 1 es 0 ó 1, m es 1, y n es 0 ó 1.

- 25 Los compuestos más preferidos de la presente invención son compuestos representados por la Fórmula (I) en la que R₁ es alquilo de C₁-C₄, X₁ y X₂ son tales que (1) cuando X₂ es N, X₁ es N o CH, y (2) cuando X₂ es CH, X₁ es CH; en Y, el resto divalente representado por



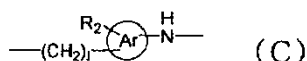
- 30 del grupo representado por la Fórmula (A)



- 35 es pirrolidinileno, azetidinileno, o piperidinileno, o el resto divalente representado por

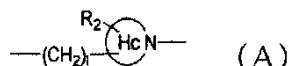


- 40 del grupo representado por la Fórmula (C)

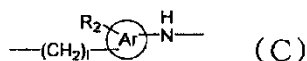


es fenileno;

- 45 (a) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A)

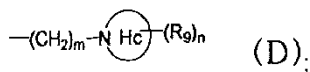


- 50 (en la que R₂ es etinilo, metoxycarbonilo, hidroximetilo, o 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente R₃; R₃ es alquilo de C₁-C₄; y 1 es 0 ó 1), Z es -C(R₄)=C(R₅)(R₆) o -C≡C-R₇, (b) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (C)



- 55

(en la que R_2 es hidrógeno; y 1 es 0 ó 1), Z es $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$; R_4 es hidrógeno o flúor; R_5 y R_6 son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 que tiene opcionalmente R_8 , o un grupo representado por la Fórmula (D)

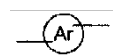


R_7 es hidrógeno, hidroximetilo, metilo, o 2-hidroxi-2-metiletilo; R_8 es $-N(R_x)(R_y)$; R_9 es alquilo de C_1-C_4 , flúor, o hidroxi; R_x y R_y son iguales o diferentes, y representan cada uno hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_{10} , o alcoxi C_1-C_4 -alquilo de C_1-C_4 , m es 1, y n es 0 ó 1.

Los compuestos aún más preferidos de la presente invención son compuestos representados por la Fórmula (I) en la que R_1 es metilo o etilo; X_1 y X_2 son tales que (1) cuando X_2 es N, X_1 es N o CH, y (2) cuando X_2 es CH, X_1 es CH; en Y, el resto divalente representado por

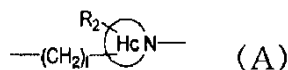


es pirrolidinileno, azetidinileno, piperidinileno, o el resto divalente representado por

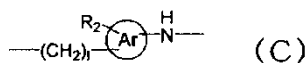


es fenileno;

(a) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A)



(en la que R_2 es etinilo, metoxycarbonilo, hidroximetilo, o 1,3,4-oxadiazolilo que tiene opcionalmente metilo; y 1 es 0 ó 1), Z es $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ o $-C \equiv C-R_7$, (b) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (C)

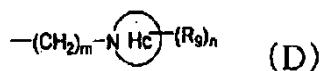


(en la que R_2 es hidrógeno; y 1 es 1),

Z es $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$; R_4 es hidrógeno; R_5 y R_6 son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metilo que tiene R_8 , o el resto monovalente representado por



del grupo representado por la Fórmula (D)



es pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, piperazinilo, o morfolinilo; R_7 es hidrógeno, hidroximetilo, metilo, o 2-hidroxi-2-metil-etilo; R_8 es $-N(R_x)(R_y)$; R_9 es metilo, flúor, o hidroxi y; R_x y R_y son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o 2-metoxietilo; y m es 1, y n es 0 ó 1.

Los ejemplos específicos de compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes:

(1) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 2),

(2) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-in-1-ona (Compuesto del Ejemplo 5),

(3) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 8),

- (4) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 9),
- 5 (5) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 10),
- (6) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 12),
- 10 (7) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 13),
- (8) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 14),
- 15 (9) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 15),
- (10) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 16),
- 20 (11) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 17),
- (12) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(tert-butilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 18),
- 25 (13) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 19),
- 30 (14) 1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 20),
- (15) (S)-1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 22),
- 35 (16) (R)-1-(3-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 23),
- (17) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 28),
- 40 (18) 1-(2S,4S)-4-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etnilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 32),
- 45 (19) (S)-1-(3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 38),
- (20) (S)-1-(3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 39),
- 50 (21) (S)-1-(3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 40),
- (22) (S)-1-(3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 42),
- 55 (23) (S)-1-(3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 46),
- 60 (24) (S)-1-(3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 47),
- (25) 1-((S)-3-(4-amino-5-(3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 49),
- 65

(26) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 50),

(27) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 51),

(28) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 52),

(29) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 53),

(30) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(azetidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 55),

(31) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 56),

(32) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 57),

(33) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 59),

(34) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 60),

(35) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 61),

(36) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 62),

(37) (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 63),

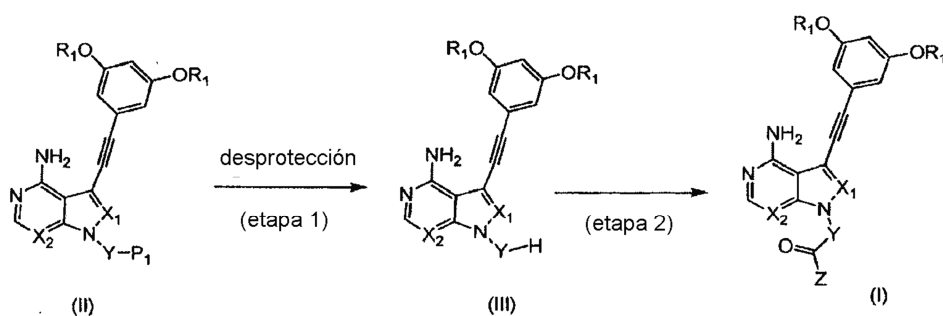
(38) (2S,4S)-metil-1-acrilato-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato (Compuesto del Ejemplo 66),

(39) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 68), y

(40) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 73).

A continuación se explicará el método para producir el compuesto según la presente invención. El compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante los siguientes métodos de producción o mediante los métodos descritos en los Ejemplos. Sin embargo, el método para producir el Compuesto (I) de la presente invención no está limitado a estos ejemplos de reacción.

Método 1 de producción



(en el que P₁ es un grupo protector del grupo amino contenido en Y; y R₁, X₁, X₂, Y, y Z son como se define anteriormente).

(Etapa 1) En esta etapa, el grupo amino protegido del compuesto de Fórmula (II) se desprotege para producir el compuesto de Fórmula (III). El método para la desprotección se puede llevar a cabo según un método conocido, tal como el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o métodos similares a él. Un ejemplo del grupo protector es *tert*-butiloxicarbonilo. Si se usa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo como grupo protector, la desprotección se realiza preferiblemente en condiciones ácidas. Los ejemplos de ácidos que se pueden usar incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido tósico, y similares. Tal ácido se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 100 moles por mol de Compuesto (II).

Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción. Sus ejemplos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano y tetrahidrofurano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y hexametildisilazuro), o una mezcla de los mismos. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0 a 120°C, y preferiblemente 0 a 90°C.

El compuesto de Fórmula (III) así obtenido se puede someter a la etapa subsiguiente después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa 2) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (III) se amida con un ácido carboxílico representado por Z-COOH, o con un haluro de ácido representado por Z-C(=O)-L (en el que L es cloro o bromo), para producir el compuesto de Fórmula (I).

Cuando se usa un ácido carboxílico representado por Z-COOH como reactivo de amidación, la reacción se realiza usando el ácido carboxílico en una cantidad de 0,5 a 10 moles, y preferiblemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III), en presencia de un agente de condensación adecuado. El ácido carboxílico puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes preferibles incluyen isopropanol, alcohol *tert*-butilico, tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es habitualmente -78 a 200°C, y preferiblemente 0 a 50°C. El tiempo de reacción es típicamente 5 minutos a 3 días, y preferiblemente 5 minutos a 10 horas.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen azida difenilfosforílica, *N,N'*-diciohexilcarbodiimida, sales de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmofolinio, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una combinación de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilhexauronio, y similares.

Opcionalmente se puede añadir para la reacción una base. Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *tert*-butirato de potasio, *tert*-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazuro de litio, hexametildisilazuro de sodio, hexametildisilazuro de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Tal base se añade en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III).

Cuando se usa un haluro de ácido representado por Z-C(=O)-L (en el que L es cloro o bromo) como reactivo de amidación, el haluro de ácido se usa en una cantidad de 0,5 a 5 moles, y preferiblemente 0,9 a 1,1 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III). El haluro de ácido puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes preferibles incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es típicamente -78 a 200°C, y preferiblemente -20 a 50°C. El tiempo de reacción es típicamente 5 minutos a 3 días, y preferiblemente 5 minutos a 10 horas.

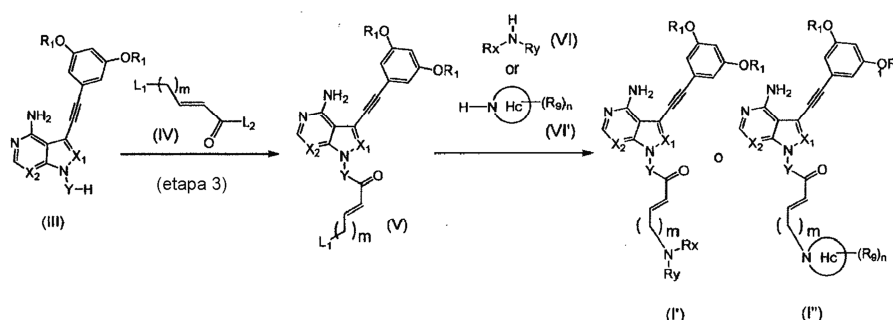
Opcionalmente se puede añadir para la reacción una base. Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, *tert*-butirato de potasio, *tert*-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazuro de litio, hexametildisilazuro de sodio, hexametildisilazuro de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e

hidruro de sodio. Tal base se añade en una cantidad de 1 a 100 moles, preferiblemente 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (III).

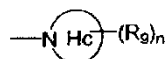
El compuesto de Fórmula (I) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

Entre los Compuestos (I) de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I') o (I'') también se puede producir mediante el método 2 de producción usando, por ejemplo, el Compuesto (III) obtenido en la etapa 1 del método de 1 de producción como compuesto de partida, y usando una amina específica.

Método 2 de producción



(el que L_1 y L_2 son halógeno; H de Y-H es hidrógeno unido directamente a un átomo de nitrógeno; y X_1 , X_2 , Y, R_x , R_y , R_1 ,



m, y n son como se define anteriormente).

(Etapa 3) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (III) se amida con un haluro de ácido representado por la Fórmula (IV) para producir el compuesto de Fórmula (V).

Los ejemplos de átomos de halógeno representados por L_1 o L_2 en la Fórmula (IV) incluyen bromo y cloro. El compuesto representado por la Fórmula (IV) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

El compuesto de Fórmula (IV) se usa en una cantidad de 0,5 a 5 moles, y preferiblemente 0,9 a 1,1 moles, por mol de Compuesto (III).

Opcionalmente se puede añadir para la reacción una base. Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butirato de potasio, terc-butirato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazuro de litio, hexametildisilazuro de sodio, hexametildisilazuro de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Tal base se puede añadir en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente 1 a 10 moles, por mol de Compuesto de Fórmula (III).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es típicamente -78 a 200°C , y preferiblemente 0 a 50°C . El tiempo de reacción es típicamente 5 minutos a 3 días, y preferiblemente 5 minutos a 10 horas.

El compuesto de Fórmula (V) así obtenido se puede someter a la etapa subsiguiente después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa 4) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (V) se alquila con una amina representada por la Fórmula (VI) o (VI') para producir el compuesto (I') o (I'') de la presente invención.

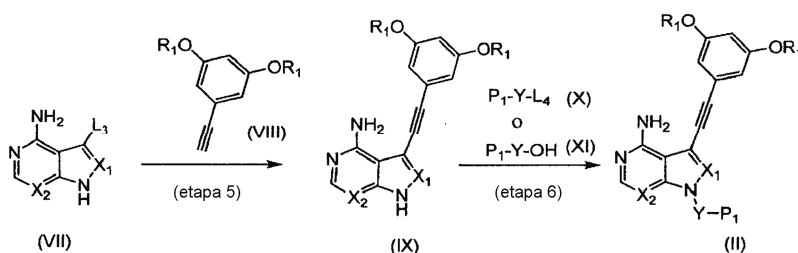
El compuesto de Fórmula (VI) o (VI') se puede usar en una cantidad de 1 a 20 moles, y preferiblemente 1 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (V).

Además, opcionalmente se puede añadir una base para la reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butilato de potasio, terc-butilato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazuro de litio, hexametildisilazuro de sodio, hexametildisilazuro de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Tal base se puede añadir en una cantidad de 1 a 100 moles, y preferiblemente 1 a 20 moles, por mol del compuesto de Fórmula (V).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N*-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y similares se pueden usar de forma individual, o como una mezcla. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente 0 a 100°C.

El compuesto de Fórmula (I') o (I'') así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía. El compuesto de Fórmula (II) usado para producir el Compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el método 3 o 4 de producción.

Método 3 de producción



(en el que L_3 y L_4 son grupos salientes; y R_1 , X_1 , X_2 , Y , y P_1 son como se define anteriormente).

(Etapa 5) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (VII) se sometió a una reacción de acoplamiento (Sonogashira) con el compuesto de Fórmula (VIII) para producir el compuesto de Fórmula (IX). Esta etapa se puede realizar según un método generalmente conocido (véase, por ejemplo, Chemical Reviews, vol. 107, p. 874, 2007), por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción.

En la Fórmula (VII), el grupo saliente representado por L_3 es bromo o yodo. El compuesto de Fórmula (VII) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir mediante un método conocido.

En esta etapa, el compuesto de Fórmula (VIII) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII).

Los ejemplos de catalizadores de metal de transición que se pueden usar en esta etapa incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) con diclorometano). Si es necesario, se puede añadir un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina y tri-terc-butilfosfina) y se puede usar como cocatalizador un reactivo de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre y acetato de cobre). La cantidad del catalizador de metal de transición usada puede variar dependiendo del tipo de catalizador. El catalizador de metal de transición se usa típicamente en una cantidad de 0,0001 a 1 mol, y preferiblemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII). La cantidad del ligando usada es típicamente 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII). La cantidad del cocatalizador usada es típicamente 0,0001 a 4 moles, y preferiblemente 0,01 a 2 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII).

Opcionalmente se puede añadir una base para la reacción. Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, terc-butilato de potasio, terc-butilato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hexametildisilazuro de litio, hexametildisilazuro de sodio, hexametildisilazuro de potasio, y butil-litio; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio. Entre ellas, son preferibles las bases orgánicas tales como trietilamina y diisopropiletilamina. La

cantidad de la base usada es típicamente 0,1 a 50 moles, preferiblemente 1 a 20 moles, por mol del compuesto de Fórmula (VII).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes utilizables incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano), alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol), disolventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y hexametilfosforamida), agua, y sus mezclas. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente 0 a 150°C.

El compuesto de Fórmula (IX) así obtenido se puede someter a la etapa subsiguiente después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa 6) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (IX) se usa con el compuesto de Fórmula (X) o (XI) para producir el compuesto de Fórmula (II).

Cuando el compuesto de Fórmula (X) se usa como un reactivo alquilante, el compuesto de Fórmula (II) se puede producir en presencia de una base. En la Fórmula (X), L_4 puede ser un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, un éster de ácido metanosulfónico, o un éster de ácido p-toluenosulfónico. Los reactivos alquilantes pueden ser un producto comercialmente disponible, o se pueden producir según un método conocido. El compuesto de Fórmula (X) se puede usar en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).

Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio; y aminas orgánicas tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina. Tal base se puede usar en una cantidad de 1 a 100 moles, preferiblemente 2 a 10 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).

Como el disolvente, se pueden usar N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo, y similares, de forma individual, o como una mezcla. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente 0 a 100°C.

Cuando el compuesto de Fórmula (XI) se usa como reactivo alquilante, el compuesto de Fórmula (II) se puede producir usando una reacción de Mitsunobu. Esta etapa se puede llevar a cabo según un método generalmente conocido (véase, por ejemplo, Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009), por ejemplo, en presencia de reactivos de Mitsunobu y un reactivo de fosfina en un disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción. Esta etapa se realiza usando el compuesto de Fórmula (XI) en una cantidad de 1 a 10 moles por mol del compuesto de Fórmula (IX).

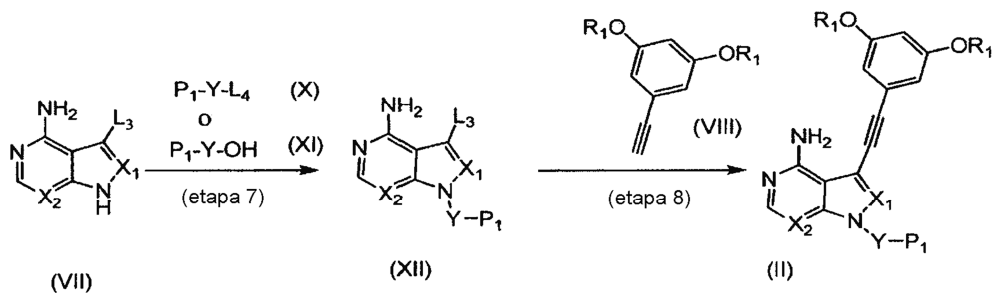
Los ejemplos de reactivos de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, y similares. Tales reactivos de Mitsunobu se usan en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).

Los ejemplos de reactivos de fosfina incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, y similares. Tal reactivo de fosfina se usa en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferiblemente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de Fórmula (IX).

Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen tolueno, benceno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, y disolventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción es típicamente -78 a 200°C, y preferiblemente 0 a 50°C. El tiempo de reacción es típicamente 5 minutos a 3 días, y preferiblemente 10 minutos a 10 horas.

El compuesto de Fórmula (II) así obtenido se puede utilizar después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía, para producir el compuesto (I) de la presente invención.

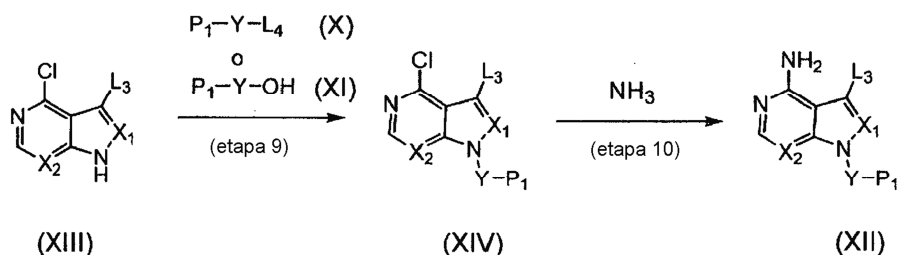
Método 4 de producción

5 (en el que L_3 , L_4 , R_1 , X_1 , X_2 , Y , y P_1 son como se define anteriormente).

(Etapa 7) Esta etapa se puede realizar de manera similar a la etapa 6.

(Etapa 8) Esta etapa se puede realizar de manera similar a la etapa 5.

10 El compuesto de Fórmula (XII) usado en la producción de Compuesto (I) de la presente invención también se puede producir, por ejemplo, mediante el método 5 de producción.

Método 5 de producción

15 (en el que L_3 , L_4 , X_1 , X_2 , Y , y P_1 son como se define anteriormente).

(Etapa 9) Esta etapa se puede realizar de manera similar a la etapa 6.

20 (Etapa 10) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (XIV) se hace reaccionar con amoníaco o una sal del mismo para producir el compuesto de Fórmula (XII).

25 El amoníaco o una sal del mismo se usa típicamente en una cantidad equimolar a una cantidad molar excesiva por mol del compuesto de Fórmula (XIII) en esta etapa. Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, alcohol *tert*-butilico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, y disolventes mixtos de los mismos.

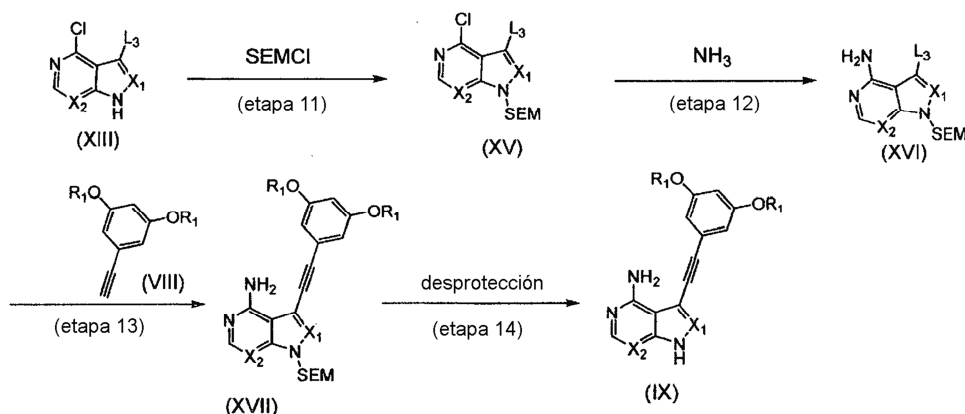
30 La temperatura de reacción es típicamente 0 a 200°C, y preferiblemente temperatura ambiente a 150°C. El tiempo de reacción es típicamente 5 minutos a 7 días, y preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

35 El compuesto de Fórmula (XIV) así obtenido se puede someter a la etapa subsiguiente después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

El compuesto de Fórmula (IX) usado en la producción de Compuesto (I) de la presente invención también se puede producir, por ejemplo, mediante el método 6 de producción.

Método 6 de producción

40



(en el que L_3 , X_1 , y X_2 son como se define anteriormente, y SEM es trimetilsililetoximetilo).

- 5 (Etapa 11) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (XIII) se hace reaccionar con SEMCl (cloruro de trimetilsililetoximetilo) en presencia de una base para producir el compuesto de Fórmula (XV). El compuesto de Fórmula (XIII) puede ser un producto comercialmente disponible, o se puede producir según un método conocido.

10 El SEMCl se usa típicamente en una cantidad equimolar a molar excesiva por mol del compuesto de Fórmula (XIII) en esta etapa. Se puede usar cualquier disolvente de reacción que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferibles incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidona, y disolventes mixtos de los mismos.

15 Los ejemplos de bases utilizables incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y 4-dimetilaminopiridina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, y terc-butirato de potasio.

20 Tal base se usa típicamente en una cantidad equimolar a molar excesiva, y preferiblemente 1 a 3 moles, por mol del compuesto de Fórmula (XIII).

25 La temperatura de reacción es típicamente -78 a 50°C , y preferiblemente 0°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es típicamente 5 minutos a 7 días, y preferiblemente 10 minutos a 24 horas. El compuesto de Fórmula (XV) así obtenido se puede someter a la etapa subsiguiente después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

30 (Etapa 12) Esta etapa se puede realizar de manera similar a la etapa 10. El compuesto de Fórmula (XVI) así obtenido se puede someter a la etapa subsiguiente después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

(Etapa 13) Esta etapa se puede realizar de manera similar a la etapa 5.

35 (Etapa 14) En esta etapa, el compuesto de Fórmula (XVII) se desprotege en condiciones ácidas para producir el compuesto de Fórmula (IX). La desprotección se puede realizar por cualquier método conocido, tal como el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons (1981); o un método similar a él. Los ejemplos de ácidos utilizables incluyen ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido tósico, y similares. Tal ácido se usa en una cantidad de 1 a 100 moles por mol del compuesto de Fórmula (XVII).

40 Se puede usar cualquier disolvente que no afecte de forma adversa a la reacción. Los ejemplos de disolventes utilizables incluye alcoholes (por ejemplo, metanol), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, y xileno), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, y 1,2-dicloroetano), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano), disolventes polares apróticos (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y hexametilsforamida), y sus mezclas. El tiempo de reacción es 0,1 a 100 horas, y preferiblemente 0,5 a 24 horas. La temperatura de reacción es 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente, y preferiblemente 0 a 100°C .

50 El compuesto de Fórmula (IX) así obtenido se puede usar en la etapa 6 después de o sin aislamiento y purificación por medios de separación y purificación conocidos, tales como concentración, concentración a vacío, cristalización, extracción con disolventes, reprecipitación, y cromatografía.

En los métodos 1 a 6 de producción anteriores, para grupos funcionales que tienen un protón activo, tales como grupos amino, imino, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, y amida, e indol, se pueden usar reactivos protegidos, o se introduce un grupo protector en tal grupo funcional según un método habitual, y después el grupo protector se puede eliminar en una etapa apropiada en cada método de producción.

El "grupo protector de un grupo amino o grupo protector de un grupo imino" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, benzhidrido, tritilo, y cumilo; grupos alcanilo inferiores tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, trifluoroacetilo, y tricloroacetilo; benzoilo; grupos arilalcanilo tal como fenilacetilo y fenoxiacetilo; grupos alcoxicarbonilo inferiores tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, y *terc*-butoxicarbonilo; grupos aralquiloxicarbonilo tales como *p*-nitrobenciloicarbonilo y fenetiloicarbonilo; grupos alquilsililo inferiores tales como trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo; tetrahidropiranilo; trimetilsililetoximetilo; grupos alquilsulfonilo inferiores tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, y *terc*-butilsulfonilo; grupos alquilsulfonilo inferiores tales como *terc*-butilsulfonilo; grupos arilsulfonilo tales como bencenosulfonilo y toluenosulfonilo; y grupos imido tales como ftalimido. En particular, son preferibles trifluoroacetilo, acetilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloicarbonilo, trimetilsililetoximetilo, cumilo, y similares.

El "grupo protector de un grupo hidroxilo" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo; grupos alquilsililo inferiores tales como trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo; grupos alcóximetilo inferiores tales como metoximetilo y 2-metoxietoximetilo; tetrahidropiranilo; trimetilsililetoximetilo; grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, y tritilo; y grupos acilo tales como formilo, acetilo, y trifluoroacetilo. En particular, son preferibles metilo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, trimetilsililetoximetilo, *terc*-butildimetilsililo, acetilo, y similares.

El "grupo protector de un grupo carboxi" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, y *terc*-butilo; grupos haloalquilo inferior tales como 2,2,2-tricloroetilo; grupos alquenilo inferiores tales como alilo; trimetilsililetoximetilo; y grupos aralquilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, benzhidrido, y tritilo. En particular, son preferibles metilo, etilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, trimetilsililetoximetilo, y similares.

El "grupo protector de un grupo carbonilo" no está particularmente limitado en tanto que tenga una función protectora. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen cetales y acetales, tales como cetal de etileno, cetal de trimetileno, cetal dimetílico, acetal de etileno, acetal de trimetileno, y acetal dimetílico.

El método para eliminar tal grupo protector puede variar dependiendo del tipo de grupo protector, de la estabilidad del compuesto (I) deseado, etc. Por ejemplo, se pueden usar los siguientes métodos: solvolisis usando un ácido o una base según el método descrito en una publicación (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999)) o un método similar a él, es decir, un método de reacción que usa, por ejemplo, 0,01 moles o un gran exceso de un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, o ácido clorhídrico, o una cantidad equimolar a un gran exceso de una base, preferiblemente hidróxido potásico o hidróxido cálcico; reducción química usando un complejo de hidruro metálico o similar; o reducción catalítica usando un catalizador de paladio sobre carbón, catalizador de níquel Raney o similar.

El compuesto de la presente invención se puede aislar y purificar por medios de aislamiento y purificación habituales. Los ejemplos de tales medios incluyen extracción con disolventes, recristalización, cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa preparativa, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina preparativa, y similar.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros posicionales, e isómeros rotacionales, cualquiera de los isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene isómeros ópticos, los isómeros ópticos separados de una mezcla racémica también están incluidos dentro del alcance del compuesto de la presente invención. Cada uno de estos isómeros se puede obtener como un único compuesto por medios de síntesis y separación conocidos (por ejemplo, concentración, extracción con disolventes, cromatografía en columna, y recristalización).

El compuesto o una sal del mismo de la presente invención puede ser cristalino. Una forma de cristal único del mismo y una mezcla polimórfica del mismo están ambas incluidas dentro del alcance del compuesto o una sal del mismo de la presente invención. Estos cristales se pueden producir mediante cristalización según un método de cristalización conocido *per se* en la técnica. El compuesto o una sal del mismo de la presente invención puede ser un solvato (por ejemplo, un hidrato) o un no solvato. Cualquiera de tales formas están incluidas dentro del alcance del compuesto o una sal del mismo de la presente invención. Los compuestos marcados con un isótopo (tal como

^3H , ^{14}C , ^{35}S , o ^{125}I) también están incluidos dentro del alcance del compuesto o una sal del mismo de la presente invención.

Un profármaco del compuesto de la presente invención o de una sal del mismo se refiere a un compuesto que se puede convertir en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención a través de una reacción con una enzima, ácido gástrico, o similar en condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, un compuesto que se puede convertir en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención mediante oxidación, reducción, hidrólisis enzimáticas, o similar; o un compuesto que se puede convertir en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención mediante hidrólisis con ácido gástrico o similar. Además, el profármaco del compuesto o una sal del mismo de la presente invención puede ser compuestos que se pueden convertir en el compuesto o una sal del mismo de la presente invención en condiciones fisiológicas, tales como las descritas en "Iyakuhi no Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals]", Vol. 7, Molecular Design, publicado en 1990 por Hirokawa Shoten Co., p. 163-198.

La sal del compuesto de la presente invención se refiere a una sal habitual usada en el campo de la química orgánica. Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición de bases a carboxilo cuando el compuesto tiene carboxilo, y sales de adición de ácidos a un grupo amino o un grupo heterocíclico básico cuando el compuesto tiene un grupo amino o un grupo heterocíclico básico.

Los ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de amonio; y sales de aminas orgánicas tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaina, y sales de *N,N'*-dibenciletilendiamina.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidroclouros, sulfatos, nitratos, fosfatos, y percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, formiatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbatos, y trifluoroacetatos; y sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, y *p*-toluenosulfonatos.

El compuesto o una sal del mismo de la presente invención tiene excelente actividad inhibidora de FGFR, y es útil como un agente antitumoral. Además, el compuesto o una sal del mismo de la presente invención tiene excelente selectividad frente a FGFR, y tiene ventajosamente menores efectos secundarios provocados por otras cinasas. Aunque el cáncer diana no está particularmente limitado, sus ejemplos incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer hepático, cáncer de la vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer del conducto biliar, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, cáncer de la vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma, sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de la sangre, mieloma múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral, y mesotelioma. Preferiblemente, el cáncer diana es cánceres de sangre tal como linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de linfocitos T periféricos, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, y leucemia linfocítica aguda.

Cuando el compuesto o una sal del mismo de la presente invención se usa como una preparación farmacéutica, se puede añadir un vehículo farmacéutico, si se requiere, formando de ese modo una forma de dosificación adecuada según los fines de prevención y tratamiento. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, ungüentos, parches, y similares. De éstos, son preferibles las preparaciones orales. Tales formas de dosificación se pueden formar mediante métodos conocidos convencionalmente por el experto en la materia.

Como el vehículo farmacéutico, los diversos materiales vehículo orgánicos o inorgánicos convencionales usados como materiales de preparación se pueden mezclar como un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente isotonicante, tampón, o agente relajante en preparaciones líquidas. Además, también se pueden usar, si es necesario, aditivos para la preparación farmacéutica, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, edulcorantes, y estabilizantes.

Las preparaciones sólidas orales se pueden preparar según lo siguiente. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente enmascarante del sabor o agente saborizante, etc., al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, cápsulas, o similares, usando cualquier método habitual.

Cuando se prepara un agente de inyección, se puede añadir un ajustador del pH, tampón, estabilizante, agente isotonicante, anestésico local, etc., al compuesto de la presente invención; y la mezcla se puede procesar en una inyección subcutánea, intramuscular, o intravenosa según un método habitual.

La cantidad del compuesto de la presente invención a contener en tal forma unitaria de dosificación varía dependiendo del estado del paciente, de la forma de dosificación, etc. La cantidad deseable en la forma unitaria de

dosificación es 0,05 a 1.000 mg en el caso de una preparación oral, 0,01 a 500 mg en el caso de una inyección, y 1 a 1.000 mg en el caso de un supositorio.

Además, la dosis diaria de la medicina que tiene la forma de dosificación descrita anteriormente puede variar dependiendo del estado, peso corporal, edad, y sexo de un paciente, etc., y no se puede generalizar. Habitualmente, la dosis diaria es preferiblemente 0,05 a 5000 mg por adulto (peso corporal: 50 kg) por día, y más preferiblemente 0,1 a 1000 mg por adulto (peso corporal: 50 kg) por día. Tal dosis de la medicina se administra preferiblemente en una sola dosis, o en dos a tres dosis divididas, por día.

10 Ejemplos

La presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos; sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a estos Ejemplos.

En los Ejemplos, se usaron reactivos comercialmente disponibles, excepto que se especificara de otro modo. Como la cromatografía en columna sobre gel de sílice, se usó Purif-Pack (marca registrada) SI, producido por Moritex Corp.; columna preempaquetada de sílice KP-Sil (marca registrada), producida por Biotage; o columna preempaquetada de sílice HP-Sil (marca registrada), producida por Biotage. Purif-Pack (marca registrada) NH, producida por Moritex Corp; o columna preempaquetada KP-NH (marca registrada), producida por Biotage, se usó como la cromatografía en columna sobre gel de sílice básica. Como la cromatografía de capa fina preparativa, se usó Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744, producida por Merck, o NH₂ Silica Gel 60F254 Plate, producida por Wako. El espectro de RMN se midió usando el espectrómetro AL400 (400 MHz; producido por JEOL), Mercury 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.), o el espectrómetro modelo de Inova 400 (400 MHz; producido por Agilent Technologies, Inc.) equipado con una sonda OMNMR (producida por Protasis). Cuando su disolvente deuterado contiene tetrametilsilano, el tetrametilsilano se usó como la referencia interna; y cuando el tetrametilsilano no está contenido, se usó como la referencia un disolvente de RMN. Todos los valores delta se muestran mediante ppm. La reacción de microondas se realizó usando Discover S-class, producido por CEM Corporation.

El espectro de LCMS se midió usando un Acquity SQD (cuadrupolo), producido por Waters Corporation, usando las siguientes condiciones.

Columna: YMC-Triart C18, 2,0 x 50 mm, 1,9 µm (producida por YMC)

Detección de MS: ESI positivo

Detección de UV: 254 y 210 nm

Caudal de la columna: 0,5 ml/min.

Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)

Volumen de inyección: 1 µl

Gradiente (Tabla 1)

Tiempo (min.)	Agua	Acetonitrilo
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	PARADA	

La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa se realizó usando un sistema de separación preparativa disponible de Waters Corporation.

Columna: Connected YMC-Actus Triart C18, 20 x 50 mm, 5 mm (producida por YMC) e YMC-Actus Triart C18, 20 x 10 mm, 5 mm (producida por YMC).

Detección de UV: 254 nm

Detección de MS: ESI positivo

Caudal de la columna: 25 ml/min.

Fase móvil: agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)

Volumen de inyección: 0,1 a 0,5 ml

Cada símbolo representa lo siguiente.

5	s: Singlete
	d: Doblete
	t: Triplete
10	q: Cuartete
	dd: Doblete de doblete
	dt: Doblete de triplete
15	td: Triplete de doblete
	tt: Triplete de triplete
20	ddd: Doblete de doblete de doblete
	ddt: Doblete de doblete de triplete
	dtd: Doblete de triplete de doblete
25	tdd: Triplete de doblete de doblete
	m: Multiplete
30	br: Ancho
	brs: Singlete ancho
35	DMSO-d ₆ : Dimetilsulfóxido deuterado
	CDCl ₃ : Cloroformo deuterado
	CD ₃ OD: Metanol deuterado
40	THF: Tetrahidrofurano
	NMP: 1-Metil-2-pirrolidinona
45	DMSO: Dimetilsulfóxido
	TFA: Ácido trifluoroacético
	SEMCl: cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
50	PdCl ₂ (dppf) CH ₂ Cl ₂ : complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) con diclorometano
	WSC: Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
55	HOBt: Monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametihexauronio
	HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
60	DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo
	TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio
	DIPEA: Diisopropiletilamina
65	Boc ₂ O: Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo

DMAP: Dimetilaminopiridina

Ejemplo 1

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 1)

(Etapa 1) Síntesis de 3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 (163 mg) a una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (520 mg) sintetizada mediante el método descrito en el documento WO 2007/126841, 1-etilil-3,5-dimetoxibenceno (504 mg), yoduro de cobre (I) (57,3 mg), y trietilamina (0,56 ml) en DMF (10 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 6 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó después por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (120 mg). Propiedades físicas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296,0

(Etapa 2) Síntesis de 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió N-Boc-3-pirrolidinol (1000 mg) en cloroformo (20 ml). Se le añadieron trietilamina (1,15 ml) y cloruro de metanosulfonilo (498 μl) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,0 hora, se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un compuesto oleoso, incoloro (1,2 g). Propiedades físicas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,1

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (62 mg) obtenida en la Etapa 1, 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (217 mg) obtenido en la Etapa 2, y carbonato de potasio (221 mg) en DMF (2,0 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (36,2 mg). Propiedades físicas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,1

(Etapa 4) Síntesis de compuesto del Ejemplo 1

Se añadió ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (4 ml) al 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (32 mg) obtenido en la Etapa 3, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Tras separar el disolvente de la mezcla de reacción resultante mediante destilación a presión reducida, se llevó a cabo subsiguientemente la destilación azeotrópica con tolueno para obtener un producto bruto de 3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (32 mg). Se añadieron cloroformo (2,0 ml) y trietilamina (20 μl) a una porción del producto bruto resultante (12 mg). Después de enfriar hasta 0°C, se le añadió cloruro acrílico (2,3 μl) disuelto en cloroformo (100 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de detener la reacción usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6,5 mg). La Tabla 1 muestra propiedades físicas del mismo.

Ejemplo 2

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 2)

(Etapa 1) Síntesis de (R)-3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió (R)-N-Boc-3-pirrolidinol (935 mg) en cloroformo (15 ml), y se le añadieron trietilamina (1,04 ml) y cloruro de metanosulfonilo (467 μl) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, la capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un compuesto oleoso, incoloro (1,1 g). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 266,1

(Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (334 mg) obtenida en el Ejemplo 1 (Etapa 1), (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (379 mg) obtenido en (Etapa 1) anterior, y carbonato de potasio (391 mg) en DMF (4,0 ml) se agitó a 70°C durante 3 horas. Se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (149 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 465,1

(Etapa 3) Síntesis de compuesto del Ejemplo 2

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en (Etapa 2) anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo un producto bruto de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina eliminando un grupo Boc en condiciones ácidas. Después, se llevó a cabo la amidación para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 3)

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó cloruro de crotilo en lugar de cloruro acrílico, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 4

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 4)

El producto bruto (5,6 mg) de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 2 como un intermedio, hidrócloruro de ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico (6,3 mg), y HATU (15 mg) se disolvieron en DMF (1,0 ml). Se le añadió DIPEA (50 μ l), seguido de agitación toda la noche. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (2,3 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 5

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 5)

El producto bruto (16 mg) de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 2 como un intermedio, ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (10 mg), y HATU (28 mg) se disolvieron en DMF (0,5 ml). Se le añadió DIPEA (31 μ l), seguido de agitación toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,7 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 6

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 6)

Según el Ejemplo 4, excepto que se usó ácido 2-fluoro-acrílico en lugar de hidrocloreuro del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

5 Ejemplo 7

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etiril)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 7)

10 Según el Ejemplo 4, excepto que se usó ácido 2-(pirrolidin-1-ilmetil)acético (Synth. Commun. 1995, 641) en lugar de hidrocloreuro del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 8

15 Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etiril)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 8)

(Etapa 1) Síntesis de 1,3-dietoxi-5-etinilbenceno

20 Se disolvió tetrabromuro de carbono (4,78 g) en dicloroetano (14 ml), y se le añadió trifenilfosfina (7,56 g) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 5 minutos, se le añadió una disolución de 3,5-dietoxibenzaldehído (1,40 g) en diclorometano (7 ml), seguido de agitación durante 20 minutos. Sin realizar ningún tratamiento adicional, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener 1-(2,2-dibromovinil)-3,5-dietoxibenceno. El compuesto obtenido se usó para la reacción subsiguiente sin purificación adicional. El compuesto obtenido anteriormente se disolvió en THF (30 ml). Se le añadió una disolución 1,63 M de n-butil-litio en hexano (10,5 ml) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después de añadir una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla de reacción se sometió a extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, y la capa orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa incolora (1,31 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 191,0

35 (Etapa 2) Según el Ejemplo 1, excepto que se usó 1,3-dietoxi-5-etinilbenceno obtenido en la Etapa 1 en lugar de 1-etinil-3,5-dietoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 9

40 Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etiril)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 9)

(Etapa 1) Síntesis de 3-(metilsulfonilo)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 Se disolvió N-Boc-3-hidroxiazetidina (1,73 g) en cloroformo (20 ml). Se le añadieron trietilamina (2,09 ml) y cloruro de metanosulfonilo (856 µl) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se le añadieron acetato de etilo y agua para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó después por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un compuesto oleoso, incoloro (2,32 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 252,0

(Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 Una suspensión de 3-(metilsulfonilo)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,32 g) obtenido en la Etapa 1 anterior, 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,37 g), y carbonato de cesio (3,47 g) en DMF (10 ml) se agitó a 90°C durante 10 horas. Se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara amorfa (482 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 417,0

(Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etiril)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

65

Se añadió PdCl_2 (dppf) CH_2Cl_2 (39 mg) a una mezcla de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 1-etinil-3,5-dimetoxibenceno (117 mg), yoduro de cobre (I) (14 mg), y trietilamina (0,5 ml) en THF (5 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (185 mg). Propiedades físicas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,1

(Etapa 4) Síntesis de compuesto del Ejemplo 9

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 3 anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, un producto bruto de 1-(azetidin-3-il)-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina se obtuvo eliminando un grupo Boc en condiciones ácidas. Después, se llevó a cabo la amidación para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 10

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 10)

Se disolvieron un producto bruto (6,0 mg) de 1-(azetidin-3-il)-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 9 como un intermedio, ácido 4-hidroxibut-2-inoico (3,7 mg), y HATU (11 mg) en DMF (1,0 ml). Se le añadió DIPEA (30 μl), seguido de agitación toda la noche.

Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (1,4 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 11

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 11)

Según el Ejemplo 10, excepto que se usó ácido 4-hidroxi-4-metilpent-2-inoico en lugar de ácido 4-hidroxibut-2-inoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 12

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 12)

Según el Ejemplo 10, excepto que se usó hidrocloreuro del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico en lugar de ácido 4-hidroxibut-2-inoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 13

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 13)

(Etapa 1) Síntesis de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo

Se añadió cloruro de tionilo (3,0 ml) a ácido 4-bromocrotónico (329 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se llevó a cabo subsiguientemente destilación azeotrópica con tolueno para obtener el compuesto del título como un producto bruto (394 mg).

(Etapa 2) Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona

Se suspendió un producto bruto (140 mg) de 1-(azetidin-3-il)-3-((3,5-dimetoxifenil)etinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 9 como un producto intermedio en THF (4,5 ml), se le añadió DIPEA (178 μl), y la

mezcla se enfrió hasta 0°C. Una disolución de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo (66 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de detener la reacción usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto bruto (160 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 497,0, 499,0

(Etapa 3) Síntesis de compuesto del Ejemplo 13

El producto bruto (12 mg) de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona obtenida en la Etapa 2 anterior se disolvió en DMF (0,5 ml). Se le añadieron ciclopropilamina (5 µl) y DIPEA (10 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (3,4 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 14

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 14)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó isopropilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 15

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 15)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó etilmetilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 16

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 16)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó ciclobutilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 17

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 17)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó dietilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 18

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(*tert*-butilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 18)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó *tert*-butilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 19

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidín-1-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 19)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó isopropilmetilamina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 20

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 20)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó piperidina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 21

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 21)

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó morfina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 22

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó (S)-3-fluoropirrolidina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 23

Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona

Según el Ejemplo 13 (Etapa 3), excepto que se usó (R)-3-fluoropirrolidina en lugar de ciclopropilamina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 24

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 24)

Según el Ejemplo 9, excepto que se usó 1,3-dietoxi-5-etilbenceno en lugar de 1-etil-3,5-dimetoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 25

Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 25)

Según el Ejemplo 12, excepto que se usó 1,3-dietoxi-5-etilbenceno en lugar de 1-etil-3,5-dimetoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 26

Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 26)

(Etapa 1) Síntesis de 3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió DIAD (197 μ l) a una suspensión de 3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (148 mg) obtenida en el Ejemplo 1 (Etapa 1), N-Boc-3-hidroxi-metilpirrolidina (154 mg), trifenilfosfina soportada en polímero (hasta 3,0 mmoles/g, 334 mg) en THF (5,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La materia insoluble se separó por filtración, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (94,5 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 479,1

(Etapa 2) Síntesis de compuesto del Ejemplo 26

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó 3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior en lugar de 3-(4-amino-3-

((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 27

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 27)

Según el Ejemplo 26, excepto que se usó (R)-1-Boc-3-hidroxipiperidina en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 28

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 28)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4R)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 1-N-Boc-(2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-pirrolidina (500 mg) en DMF (4,0 ml), y se añadió imidazol (164 mg) a la disolución. Después de enfriar hasta 0°C, se añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (616 µl) a la mezcla, y se agitó durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, incolora (655 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 456,2

(Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió (2S,4R)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior en cloroformo (3,0 ml). Se añadieron trietilamina (137 µl) y cloruro de metanosulfonilo (56 µl) a la disolución a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,0 horas, se le añadieron cloroformo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un compuesto oleoso, incoloro (389 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 534,1

(Etapa 3) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se suspendieron (2S,4S)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)-4-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (389 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (188 mg), y carbonato de potasio (363 mg) en DMF (4,0 ml), seguido de agitación toda la noche a 80°C. Se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, incolora (191 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 699,1

(Etapa 4) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió PdCl₂ (dppf) CH₂Cl₂ (13 mg) a una mezcla de (2S,4S)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (113 mg) obtenido en la Etapa 3 anterior, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (52 mg), yoduro de cobre (I) (6 mg), y trietilamina (0,4 ml) en THF (4 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavar con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (100 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 733,3

(Etapa 5) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-((*terc*-butildifenilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 mg) obtenido en la Etapa 4 anterior en THF (1,0 ml). Se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio soportado en gel de sílice (hasta 1,5 mmoles/g, 34 mg), seguido de

agitación toda la noche. Se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio soportado en gel de sílice adicional (hasta 1,5 mmoles/g, 30 mg), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 días. Después de separar el reactivo mediante filtración, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (62 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 495,1

(Etapa 6) Síntesis de compuesto del Ejemplo 28

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó 4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato obtenido en la Etapa 5 anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 29

Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 29)

Según el Ejemplo 26, excepto que se usó 1-Boc-3-hidroximetilazetidina en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 30

Síntesis de N-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclobutil)acrilamida (compuesto del Ejemplo 30)

Según el Ejemplo 1, excepto que se usó 3-hidroxiciclobutilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de N-Boc-3-hidroxipirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 31

Síntesis de 1-(4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 31)

Según el Ejemplo 1, excepto que se usó 4-bromopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 32

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etinilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 32)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etinilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se suspendieron 3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (14 mg) obtenida en el Ejemplo 1 (Etapa 1), (2S,4R)-2-etinil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg) sintetizado mediante el método descrito en el documento WO2005/007083, y trifetilfosfina (23 mg) en THF (1,0 ml). Se añadió DIAD (18 μ l) a la suspensión, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en una disolución de DMSO. La disolución resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (5,0 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 489,2

(Etapa 2) Síntesis de compuesto del Ejemplo 32

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó (2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etinilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 33

Síntesis de 1-(4-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 33)

Según el Ejemplo 26, excepto que se usó 1-Boc-4-hidroximetilpiperidina en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 34

Síntesis de N-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)fenil)acrilamida (compuesto del Ejemplo 34)

Según el Ejemplo 26, excepto que se usó (3-aminofenil)metanol en lugar de N-Boc-3-hidroximetilpirrolidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 35

Síntesis de 1-(3-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 35)

Según el Ejemplo 4, excepto que se usó 1-(azetidín-3-ilmetil)-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (es decir, un producto intermedio obtenido en el Ejemplo 29) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 36

Síntesis de 1-(4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 36)

Según el Ejemplo 4, excepto que se usó 3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (es decir, el producto intermedio obtenido en el Ejemplo 31) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 37

Síntesis de 1-(4-((4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 37)

Según el Ejemplo 4, excepto que se usó 3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (es decir, el producto intermedio obtenido en el Ejemplo 33) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 38

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 38)

(Etapa 1) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió DIAD (1,41 ml) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,00 g), (R)-N-Boc-3-pirrolidinol (1,01 g), y trifenilfosfina (1,88 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,04 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 448,9

(Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron tetrahidrofurano (2,5 ml) y amoníaco acuoso al 28% (2,5 ml) a (S)-3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1,5 horas usando un reactor de microondas. Se le añadieron cloroformo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un compuesto sólido, blanco (382 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 430,3

(Etapa 3) Síntesis de (S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (122 mg) a una mezcla de (S)-3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (660 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 1-etil-3,5-dimetoxibenceno (374 mg), yoduro de cobre (I) (44 mg), y trietilamina (2,0 ml) en THF (15 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavar con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (714 mg). Propiedades físicas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464,1

(Etapa 4) Síntesis de compuesto del Ejemplo 38

Se añadió ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (2 ml) al (S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg) obtenido en la Etapa 3 anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de separar mediante destilación a presión reducida el disolvente de la mezcla de reacción resultante, se llevó a cabo subsiguientemente destilación azeotrópica con tolueno para obtener un producto bruto de (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (30 mg). Una porción del producto bruto resultante (10 mg), hidrocloreto del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico (5,9 mg), y HATU (14 mg) se disolvieron en DMF (1,0 ml). Se le añadió DIPEA (50 μl) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (3,9 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 39

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 39)

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó (S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 3) en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo un producto bruto de (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina eliminando un grupo Boc en condiciones ácidas. Después, se llevó a cabo la amidación para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 40

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 40)

(Etapa 1) Síntesis de hidrocloreto del ácido 4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico

Se disolvió 4-bromocrotonato de metilo (1,79 g) en tetrahidrofurano (40 ml), se le añadió pirrolidina (1,67 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron éter dietílico y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 3N (40 ml) al producto resultante, y la mezcla se calentó a reflujo a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de 2-isopropanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (939 mg). Propiedades físicas: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 156,0

(Etapa 2) Síntesis de compuesto del Ejemplo 40

Según el Ejemplo 4 (Etapa 1), excepto que se usaron (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (el intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 4)) e hidrocloreto del ácido 4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico obtenido en la Etapa 1 anterior, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 41

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 41)

(Etapla 1) Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona

El producto bruto (100 mg) de (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (es decir, el producto intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapla 4)) se suspendió en cloroformo (3,0 ml). Se añadió DIPEA (117 µl) a la suspensión, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo (46 mg) obtenido en el Ejemplo 16 (Etapla 1) en cloroformo (0,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de detener la reacción usando una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto bruto (140 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 509,9, 511,9

(Etapla 2) Síntesis de compuesto del Ejemplo 41

El producto bruto (12 mg) de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona obtenida en la Etapla 1 anterior se disolvió en DMF (0,5 ml). Se le añadieron N-metilpiperazina (4 mg) y DIPEA (10 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente toda la noche. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (3,0 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 42

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 42)

Según el Ejemplo 41 (Etapla 2), excepto que se usó 4-hidroxipiperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 43

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-fluoropiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 43)

Según el Ejemplo 41 (Etapla 2), excepto que se usó 4-fluoropiperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 44

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 44)

Según el Ejemplo 41 (Etapla 2), excepto que se usó 3,3-difluoropirrolidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 45

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 45)

Según el Ejemplo 41 (Etapla 2), excepto que se usó 4,4-difluoropiperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 46

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 46)

Según el Ejemplo 4 (Etapla 1), excepto que se usaron (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (es decir, el producto intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapla 4)) y ácido 2-butinoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 47

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 47)

- 5 Según el Ejemplo 4 (Etapa 1), excepto que se usaron (S)-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-(pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (es decir, el producto intermedio obtenido en el Ejemplo 38 (Etapa 4)) y ácido 4-hidroxi-4-metilpent-2-inoico, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

10 **Ejemplo 48**

Síntesis de 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 48)

- 15 Según el Ejemplo 41 (Etapa 2), excepto que se usó (R)-3-fluoropirrolidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 49

- 20 Síntesis de 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 49)

Según el Ejemplo 41 (Etapa 2), excepto que se usó (S)-3-fluoropirrolidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

25 **Ejemplo 50**

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 50)

- 30 Según el Ejemplo 41 (Etapa 2), excepto que se usó piperidina en lugar de N-metilpiperazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 51

- 35 Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto del Ejemplo 51)

(Etapa 1) Síntesis de 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Se añadió DIAD (1,41 ml) a una disolución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,00 g), N-Boc-3-hidroxiazetidina (930 mg), y trifenilfosfina (1,85 g) en tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Después de concentrar, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1,07 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 435,0

- 45 (Etapa 2) Síntesis de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se añadieron tetrahidrofurano (2,5 ml) y amoníaco acuoso al 28% (2,5 ml) al 3-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1,5 horas usando un reactor de microondas. Se le añadieron cloroformo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (340 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 416,0

- 55 (Etapa 3) Síntesis de 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- Se añadió PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (122 mg) a una mezcla de 3-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (639 mg) obtenido en la Etapa 2 anterior, 1-etil-3,5-dimetoxibenceno (374 mg), yoduro de cobre (I) (44 mg), y trietilamina (2,0 ml) en THF (15 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (704 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 450,1

(Etapa 4) Síntesis de compuesto del Ejemplo 51

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 3 en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo un producto bruto de 7-(azetidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina eliminando un grupo Boc en condiciones ácidas. Después, se llevó a cabo la amidación para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 52

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 52)

Según el Ejemplo 4 (Etapa 1), excepto que se usó el 3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo 51 (Etapa 3) en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 53

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 53)

Según el Ejemplo 4 (Etapa 1), se usaron la 7-(azetidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en el Ejemplo 51 (Etapa 4) como un intermedio y el hidrocloreto del ácido 4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico obtenido en el Ejemplo 40 (Etapa 1) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 54

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 54)

Según el Ejemplo 4 (Etapa 1), se usaron la 7-(azetidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida como un producto intermedio en Ejemplo 51 (Etapa 4) y ácido 2-butinoico para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 55

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(azetidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 55)

(Etapa 1) Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona

Se suspendió un producto bruto de 7-(azetidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (160 mg) obtenida en el Ejemplo 52 (Etapa 4) como un producto intermedio en THF (3,0 ml). Se le añadió DIPEA (202 µl), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió a la mezcla gota a gota una disolución de cloruro de 4-bromobut-2-enoilo (75 mg) obtenido en el Ejemplo 16 (Etapa 1) en THF (0,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de detener la reacción usando una disolución saturada de bicarbonato de sodio, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un producto bruto (204 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 496,0, 498,0

(Etapa 2) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 55

El producto bruto de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-bromobut-2-en-1-ona (10 mg) obtenida en la Etapa 1 anterior se suspendió en THF (0,5 ml). Se le añadió azetidina (7 µl), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (1,6 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 56

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 56)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó etilmetilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 57

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 57)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó isopropilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 58

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 58)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó isopropilmetilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 59

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 59)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó dietilamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 60

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 60)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó 2-metoxi-N-metiletanamina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 61

Síntesis de 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 61)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó 4-hidroxipiperidina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 62

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 62)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó (S)-3-hidroxipirrolidina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 63

Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 63)

Según el Ejemplo 55 (Etapa 2), excepto que se usó (R)-3-hidroxipirrolidina en lugar de azetidina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 64

Síntesis de 1-(4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 64)

Según el Ejemplo 39, excepto que se usó N-Boc-4-piperidinol en lugar de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

5 Ejemplo 65

Síntesis de 1-(4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 65)

10 Según el Ejemplo 38, excepto que se usó N-Boc-4-piperidinol en lugar de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 66

15 Síntesis de (2S,4S)-1-acrilol-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (Compuesto del Ejemplo 66)

(Etapas 1) Síntesis de 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

20 Se disolvió 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7,01 g), sintetizada mediante el método descrito en el documento WO2005/042556, en THF anhidro (125 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se añadió hidruro de sodio al 60% (4,02 g) al resultado, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Subsiguientemente, se le añadió SEMCl (13,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de enfriar hasta 0°C de nuevo, se añadió agua a la mezcla, y la reacción se detuvo. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7,28 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 410,0

30 (Etapas 2) Síntesis de 5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

La 4-cloro-5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (200 mg) obtenida en la Etapa 1 anterior se disolvió en THF (2,0 ml). Se le añadió amoníaco acuoso al 28% (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó entonces a 105°C durante 1,5 horas usando un reactor de microondas. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (192 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 391,0

40 (Etapas 3) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Según el Ejemplo 1 (Etapas 1), excepto que se usó la 5-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 2 anterior en lugar de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 425,4

45 (Etapas 4) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Una disolución de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (4,27 g) obtenida en la Etapa 3 en cloruro de metileno (20 ml) se enfrió hasta 0°C, y se le añadieron 10 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió THF (50 ml) al residuo, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4N (12,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El resultado se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Subsiguientemente, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y se añadió cloroformo al residuo resultante. La mezcla se sometió a filtración para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2,60 g). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 295,3

55 (Etapas 5) Síntesis de éster 1-*terc*-butílico-éster 2-metílico del ácido (2S,4R)-4-(metilsulfonilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Según el Ejemplo 1 (Etapas 2), excepto que se usó éster 1-*terc*-butílico-éster 2-metílico del ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa.

(Etapas 6) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo

65

Según el Ejemplo 1 (Etapa 3), excepto que se usaron de forma individual 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 4, éster 1-*terc*-butilico-éster 2-metílico del ácido (2S,4R)-4-(metilsulfonilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obtenido en la Etapa 5, hidruro de sodio, y NMP en lugar de 3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo, carbonato de potasio, y DMF, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 522,4

(Etapa 7) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

Una disolución de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo (24 mg) obtenido en la Etapa 6 anterior en cloruro de metileno (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol). El compuesto del título se obtuvo de este modo como una sustancia amarilla clara, amorfa (11,9 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 422,1

(Etapa 8) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 66

Se añadieron cloruro de metileno (2,0 ml) y trietilamina (16 µl) al (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (12 mg) obtenido en la Etapa 7 anterior. Después de enfriar hasta 0°C, a la mezcla resultante se añadió cloroformo (100 µl), en el que se disolvió cloruro de acrilato (5 µl), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de detener la reacción usando una disolución saturada de bicarbonato de sodio, el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (4,2 mg). La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 67

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 67)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)-4-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una disolución de trifenilfosfina (443 mg) en THF (25 ml) se enfrió hasta 0°C, y se le añadió gota a gota DIAD (340 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se le añadieron 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (363 mg) y el (2S,4R)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (651,6 mg) obtenido en el Ejemplo 28 (Etapa 1), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (400 mg). m/z [M+H]⁺ 718,5

(Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron THF (10 ml) y una disolución 8N de amoníaco en metanol (5 ml) al (2S,4S)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)-4-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg) obtenido en la Etapa 1. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas bajo irradiación de microondas, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/etanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (293 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 698,5

(Etapa 3) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron Boc₂O (188 mg) y DMAP (7 mg) a una disolución de (2S,4S)-4-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*terc*-butildifenilsililo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg) obtenida en la Etapa 2 en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (238 mg). m/z [M+H]⁺ 898,5

(Etapa 4) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio portado en gel de sílice (700 mg) (hasta 1,5 mmoles/g) a una disolución de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((*tert*-butildifenilsililo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (237,5 mg) obtenida en la Etapa 3 en THF (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El gel de sílice se separó mediante filtración, y el disolvente del filtrado se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (185 mg). Propiedades físicas: m/z [M+ H]⁺ 660,2

(Etapa 5) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (51 mg) a una disolución de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (66 mg) obtenida en la Etapa 4 en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió peryodinano de Dess-Martin adicional (100 mg) a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió adicionalmente peryodinano de Dess-Martin (70 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa de tiosulfato de sodio al 10%, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (68 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 658,1

(Etapa 6) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadieron una disolución 1M de dimetilamina en THF (0,3 ml) y ácido acético (0,2 ml) a una disolución de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg) obtenida en la Etapa 5 en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg) a la mezcla de reacción, y se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó usando una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (31,9 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 687,2

(Etapa 7) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Según el Ejemplo 1 (Etapa 1), excepto que se usó el (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 6 en lugar de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 721,5

(Etapa 8) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-((dimetilamino)metil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Según el Ejemplo 66 (Etapa 7), excepto que se usó el (2S,4S)-4-(4-(bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa 7 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 421,1

(Etapa 9) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 67

Según el Ejemplo 66 (Etapa 8), excepto que se usó la 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-((dimetilamino)metil)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 8 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 68

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 68)

(Etapa 1) Síntesis de ácido (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico

El (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo (393,8 mg) obtenido en el Ejemplo 66 (Etapa 6) se disolvió en metanol (6 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se le añadió hidróxido de sodio acuoso 4N (3 ml). La suspensión de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 5N a la mezcla de reacción hasta un pH de 5, y se añadieron acetato de etilo y agua para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (280 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 508,3

(Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidrazina carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron DIPEA (73 µl) y monohidrato de hidrazina (46 µl) a una disolución de ácido (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (106 mg) obtenido en la Etapa 1 anterior y TBTU (100 mg) en DMF (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para separar la capa orgánica, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (93,6 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 522,4

(Etapa 3) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron tolueno (3 ml) y ortoformiato de trimetilo (79 µl) al (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidrazina-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (93,6 mg) obtenido en la Etapa 2, y la mezcla resultante se agitó a 110°C toda la noche. Se añadió ácido acético (400 µl) a la mezcla de reacción, y se agitó a 110°C durante 6 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (50 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 532,2

(Etapa 4) Síntesis de 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Según el Ejemplo 66 (Etapa 7), excepto que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg) obtenido en la Etapa 3 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa (30,3 mg). m/z [M + H]⁺ 432,0

(Etapa 5) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 68

Según el Ejemplo 66 (Etapa 8), excepto que se usó 7-((3S,5S)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 4 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 69

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 69)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Según el Ejemplo 68 (Etapa 3), excepto que se usó ortoacetato de trietilo en lugar de ortoformiato de trimetilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 546,5

(Etapa 2) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7-((3S,5S)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Según el Ejemplo 66 (Etapa 7), excepto que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-

butilo 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 466,0

(Etapa 3) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 69

Según el Ejemplo 66 (Etapa 8), excepto que se usó la 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-((3S,5S)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 2 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 70

Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 70)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)acetil)hidrazin-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Según el Ejemplo 68 (Etapa 2), excepto que se usó 2-(dimetilamino)acetohidrazida en lugar de monohidrato de hidrazina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 607,3

(Etapa 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron DIPEA (105 µl) y cloruro de tosilo (56 mg) a una disolución de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)acetil)hidrazin-carbonil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg) obtenido en la Etapa 1 en acetonitrilo (3 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (40,5 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 589,2

(Etapa 3) Síntesis de 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-((3S,5S)-5-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

Según el Ejemplo 66 (Etapa 7), excepto que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa (2) en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 489,2

(Etapa 4) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 70

Según el Ejemplo 66 (Etapa 8), excepto que se usó la 5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7-((3S,5S)-5-(5-((dimetilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa 3 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 71

Síntesis de (2S,4S)-1-acrilolil-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida (Compuesto del Ejemplo 71)

(Etapa 1) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una disolución de ácido (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (25,4 mg) obtenido en el Ejemplo 68 (Etapa 1), TBTU (17,7 mg), N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (13 µl), y DIPEA (26 µl) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: cloroformo/metanol) para

obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (3 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 592,4

(Etapas 2) Síntesis de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida

Según el Ejemplo 66 (Etapas 7), excepto que se usó el (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa 1 anterior en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 492,4

(Etapas 3) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 71

Según el Ejemplo 66 (Etapas 8), excepto que se usó la (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida obtenida en la Etapa 2 en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 72

Síntesis de 1-(4-((4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 72)

Según el Ejemplo 38, excepto que se usó N-Boc-4-hidroxi-metilpiperidina en lugar de (R)-N-Boc-3-pirrolidinol, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 73

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 73)

(Etapas 1) Síntesis de 4-cloro-3-yodo-1H-pirrololo[3,2-c]piridina

Se disolvió 4-cloro-1H-pirrololo[3,2-c]piridina (247 mg), sintetizada mediante el método descrito en el documento WO2007/095223, en DMF (7,0 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se le añadió N-yodosuccinimida (382 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se le añadieron cloroformo y agua, para separar la capa orgánica. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (455 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 279,1

(Etapas 2) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-yodo-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La 4-cloro-3-yodo-1H-pirrololo[3,2-c]piridina (225 mg) obtenida en la Etapa 1 se disolvió en DMF (3,0 ml). Después de enfriar hasta 0°C, se le añadió hidruro de sodio al 60% (64,5 mg). El (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (322 mg) obtenido en el Ejemplo 2 (Etapas 1) se añadió a la mezcla de reacción usando DMF (2,0 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. Adicionalmente, se añadió hidruro de sodio al 60% (64,5 mg), y la mezcla se agitó a 85°C toda la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un producto bruto (192 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 448,3

(Etapas 3) Síntesis de (S)-3-(4-cloro-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$ (33 mg) a una mezcla del producto bruto de (S)-3-(4-cloro-3-yodo-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg) obtenido en la Etapa 2, 1-etnil-3,5-dimetoxibenceno (97 mg), yoduro de cobre (I) (15 mg), y trietilamina (1,0 ml) en THF (4,0 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de lavarla con una disolución saturada de cloruro de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano/acetato

de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (133 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 482,4

(Etapa 4) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

En una atmósfera de nitrógeno, el (S)-3-(4-cloro-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg) obtenido en la Etapa 3, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) (26 mg), *tert*-butóxido de sodio (72 mg), imina de la benzofenona (92 mg), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (36 mg) se suspendieron en tolueno (10 ml), y el resultado se agitó a 115°C durante 90 minutos. Tras diluir con acetato de etilo, se realizó la filtración con celita. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron hidrócloruro de hidroxiamina (366 mg), bicarbonato de sodio (442 mg), metanol (16 ml), y agua (4 ml) al residuo resultante, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Después, se añadieron acetato de etilo y una disolución saturada de cloruro de sodio, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (35 mg). Propiedades físicas: m/z $[M+H]^+$ 463,4

(Etapa 5) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 73

Según el Ejemplo 1 (Etapa 4), excepto que se usó el (S)-3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la Etapa (3) en lugar de 3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. La Tabla 1 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 1 de Referencia

Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 1 de Referencia)

El compuesto se sintetizó según el método descrito en el documento WO2008/121742. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 2 de Referencia

Síntesis de 3-ciclobutil-1-(feniletinil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (Compuesto del Ejemplo 2 de Referencia)

El compuesto se sintetizó según el método descrito en el documento WO2007/087395. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 3 de Referencia

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)propan-1-ona (Compuesto del Ejemplo 3 de Referencia)

Según el Ejemplo 1, se usaron (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina y cloruro de propionilo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 4 de Referencia

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 4 de Referencia)

(Etapa 1) Síntesis de 1-etnil-3,5-diisopropilbenceno

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (163 mg) a una mezcla de trimetilsililacetileno (589 mg), 1-bromo-3,5-diisopropilbenceno (480 mg), yoduro de cobre (I) (76 mg), y trietilamina (0,11 ml) en THF (4 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió una disolución metanólica de hidróxido de potasio al 2% (10 ml) al residuo resultante, y el resultado se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó

mediante cromatografía en columna en gel de sílice (disolvente de desarrollo: hexano) para obtener el compuesto del título como una sustancia oleosa, amarilla (181 mg).

(Etapa 2) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (446 mg), (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg), y carbonato de potasio (692 mg) en DMF (5,0 ml) se agitó a 85°C durante 6 horas. Se le añadieron acetato de etilo y agua, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia amarilla clara, amorfa (354 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 431,1

(Etapa 3) Síntesis de (S)-3-(4-amino-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (8,2 mg) a una mezcla de 1-etnil-3,5-diisopropilbenceno (56 mg) obtenido en la Etapa 1, (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (43 mg) obtenido en la Etapa 2, yoduro de cobre (I) (3,8 mg), y trietilamina (0,2 ml) en THF (2,0 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. Después de secar el resultado sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice básica (disolvente de desarrollo: hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (42 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 489,2

(Etapa 4) Síntesis de (S)-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Según el Ejemplo 66 (Etapa 7), excepto que se usó el (S)-3-(4-amino-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo obtenido en la Etapa (3) en lugar de (2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo 2-metilo, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa.

(Etapa 5) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 4 de Referencia

Según el Ejemplo 4, excepto que se usó la (S)-3-((3,5-diisopropilfenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina obtenida en la Etapa (4) en lugar de (S)-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia amarilla clara, amorfa. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 5 de Referencia

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-((3-metoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 5 de Referencia)

(Etapa 1) Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se añadió ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano (4 ml) al (S)-3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (488 mg) obtenido en el Ejemplo 4 de Referencia (Etapa 2), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió una disolución de hidrocloreuro del ácido 4-(dimetilamino)but-2-enoico (281 mg) y HATU (647 mg) en DMF (5,0 ml) al residuo resultante. Posteriormente, se le añadió DIPEA (0,78 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron cloroformo (50 ml) y etanol (50 ml) al residuo resultante. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo (5,0 ml) y se secó para obtener el producto bruto del compuesto del título (458 mg). Propiedades físicas: m/z [M+H]⁺ 442,0

(Etapa 2) Síntesis de Compuesto del Ejemplo 5 de Referencia

Se añadió PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (1,3 mg) a una mezcla de (S)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (8,0 mg) obtenida en la Etapa 1, 1-etnil-3-metoxibenceno (4,0 mg), yoduro de cobre (I) (0,6 mg), y trietilamina (8,6 µl) en THF (1,0 ml). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla resultante se agitó a 80°C toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y metanol. La disolución resultante diluida se trató con gel de sílice básica, y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa (agua/acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)) para

obtener el compuesto del título como una sustancia incolora, amorfa (1,4 mg). La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 6 de Referencia

Síntesis de (S)-N-(3-((4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)etinil)fenil)acetamida (Compuesto del Ejemplo 6 de Referencia)

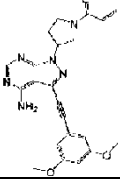
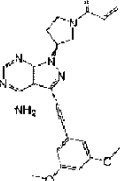
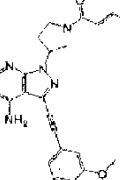
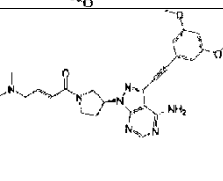
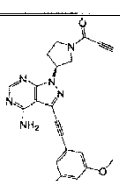
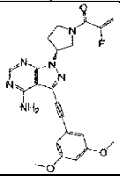
Según el Ejemplo 5 de Referencia, excepto que se usó N-(3-etinilfenil)acetamida en lugar de 1-etinil-3-metoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

Ejemplo 7 de Referencia

Síntesis de (S)-1-(3-(4-amino-3-(piridin-3-iletinil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto del Ejemplo 7 de Referencia)

Según el Ejemplo 5 de Referencia, se usó 3-etinilpiridina en lugar de 1-etinil-3-metoxibenceno, el compuesto del título se obtuvo como una sustancia incolora, amorfa. La Tabla 2 muestra sus propiedades físicas.

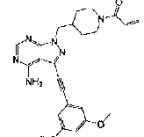
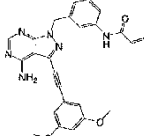
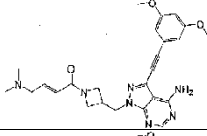
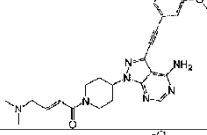
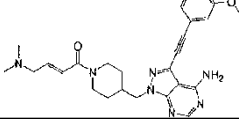
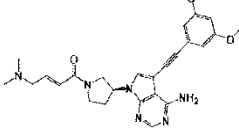
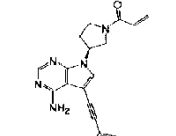
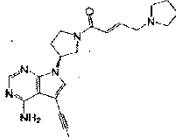
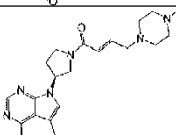
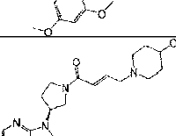
Tabla 1

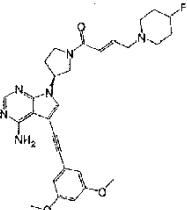
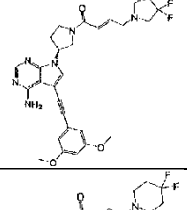
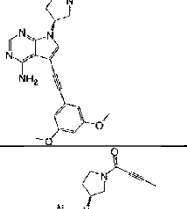
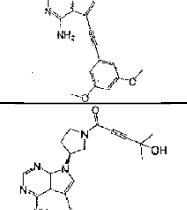
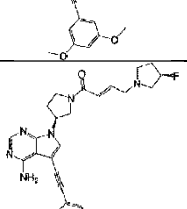
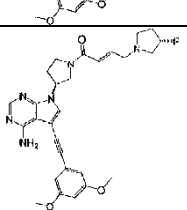
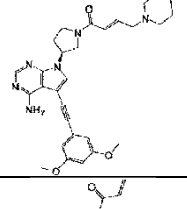
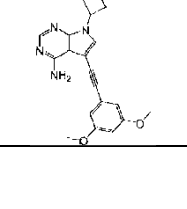
Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
1		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,29-2,50 (2H, m), 3,55-4,10 (4H, m), 3,77 (6H, s), 5,40-5,55 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 419,0
2		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,29-2,50 (2H, m), 3,55-4,10 (4H, m), 3,77 (6H,s), 5,40, 5,55 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 6,10 6,20 (1H, m), 6,50-6,70 1H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 419,0
3		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,81 (1,5H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 1,85 (1,5H, dd, J = 6,8, 1,6 Hz), 2,29-2,50 (2H, m), 3,56-3,92 (3,5H, m), 3,77 (6H, s), 4,02-4,14 (0,5H, m), 5,42-5,53 (1H, m), 6,26 (0,5H, dd, J = 15,1, 1,6 Hz), 6,34 (0,5H, dd, J = 15,1, 1,6 Hz), 6,60 (1H, t, J - 2,4 Hz), 6,64-6,71 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (0,5H, 8), 8,27 (0,5H, 8). m/z [M+H] ⁺ 433,1
4		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,06 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,20-2,45 (2H, m), 2,95 (1H, d, J - 5,9 Hz), 2,99 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,30-4,10 (4H, m), 5,30-5,50 (1H, m), 6,29 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,38 (0,5H, d, J - 15,0 Hz) 6,53-6,65 (3H, m), 6,84 (2H, s), 8,12 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 476,1
5		m/z[M+H] ⁺ 417,0
6		RMN 1H (CDCl3) δ : 2,37-2,68 (2H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 3,82 (6H, s), 4,07-4,21 (2H, m), 5,11-5,19 (1H, m), 5,50-5,56 (1H,m), 5,58 (1H, t, J = 46,8, 2,0Hz), 5,85 (2H, s), 6,54 (1H, t, J = 2,0Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4Hz), 8,37 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 437,2

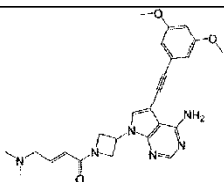
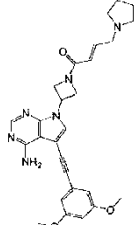
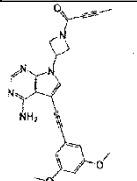
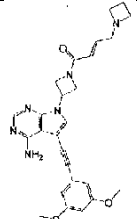
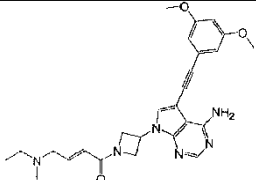
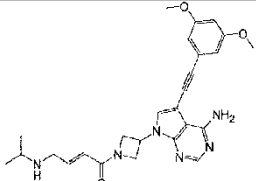
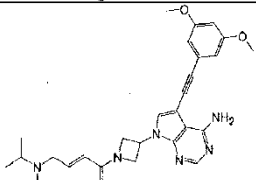
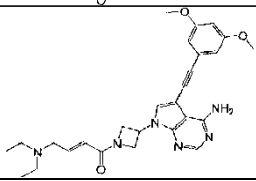
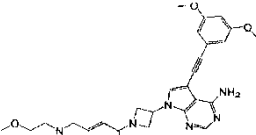
Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
7		RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,70-1,80 (4H, m), 2,42-2,66 (6H, m), 3,20-3,32 (1H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 3,82 (6H, s), 3,91-4,15 (3H, m), 5,32-5,56 (3H, m), 5,91 (2H, s), 6,54 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 502,2
8		RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,42 (6H, t, J = 6,8 Hz), 2,39-2,72 (2H, m), 3,71-3,84 (1H, m), 3,96-4,12 (3H, m), 4,03 (4H, q, J = 6,8 Hz), 5,48-5,76 (2H, m), 5,84 (2H, br s), 6,38-6,56 (3H, m), 6,70-6,73 (2H, m), 8,36-8,38 (1H, m). m/z [M+H] ⁺ 447,2
9		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 3,78 (6H, s), 4,20-4,35 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,70-5,80 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 405,1
10		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 3,73 (6H, s), 4,12-4,28 (3H, m), 4,35-4,50 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,55 (1H, brs), 5,67 (1H, brs), 6,56 (1H, s), 6,87 (2H, s), 8,40 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 433,3
11		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 1,32 (6H, s), 3,70 (6H, s), 4,14-4,19 (1H, m), 4,33-4,44 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 9,3 Hz), 5,61-5,70 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 461,4
12		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 2,08 (6H, s), 2,97 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,72 (6H, d, J = 3,7 Hz), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,48 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,60-5,70 (1H, m), 6,11 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,55-6,61 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,20 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 462,1
13		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 0,00-0,03 (2H, m), 0,12-0,18 (2H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 3,59 (6H, s), 4,04-4,09 (1H, m), 4,22 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,32-4,38 (1H, m), 4,52 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,48-5,54 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,41 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,54 (1H, dt, J = 15,4, 5,5 Hz), 6,75 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 474,2
14		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,70-2,76 (1H, m), 3,79 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,54-4,58 (1H, m), 4,72 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,68-6,80 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,33 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 476,2
15		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,11 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,79 (6H, s), 4,23 - 4,30 (1H, m), 4,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,50-4,58 (1H, m), 4,73 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,70-5,74 (1H, m), 6,18 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,60-6,70 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 2,6 Hz), 8,28 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 476,2

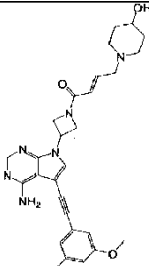
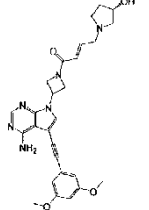
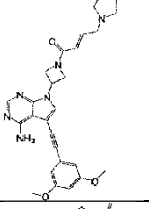
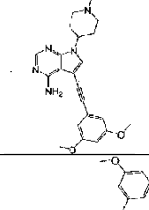
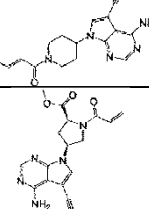
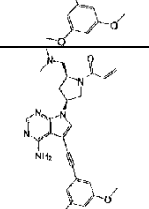
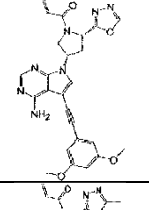
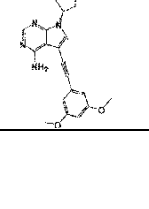
47

Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
24		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,31 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,04 (4H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 10,5, 5,4 Hz), 4,41-4,48 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,71-4,78 (1H, m), 5,68-5,76 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,0, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,0, 10,4 Hz), 6,57 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 433,2
25		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,31 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,14 (6H, s), 3,00-3,05 (2H, m), 4,04 (4H, q, J = 7,1 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 10,4, 5,0 Hz), 4,39-4,46 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,68-4,76 (1H, m), 5,66-5,75 (1H, m), 6,13-6,20 (1H, m), 6,54-6,69 (2H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 8,25 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 490,2
26		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,57-1,92 (2H, m), 2,64-2,85 (1H, m), 3,10-3,65 (4H, m), 3,72 (6H, s), 4,28-4,35 (2H, m), 5,53-5,59 (1H, m), 5,95-6,06 (1H, m), 6,38-6,55 (2H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 8,16-8,19 (1H, m). m/z [M+H] ⁺ 433,1
27		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,55-2,32 (4H, m), 2,87-4,71 (5H, m), 3,78 (6H, m), 5,50-5,75 (1H, m), 6,05-6,20 (1H, m), 6,61 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,65-6,91 (1H, m), 6,91 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,27 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 433,1
28		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,48-2,50 (2H, m), 3,27-4,35 (11H, m), 4,89 (0,5H, t, J = 5,7 Hz), 5,02 (0,5H, t, J = 5,7 Hz), 5,28-5,37 (1H, m), 5,66-5,71 (1H, m), 6,13-6,20 (1H, m), 6,60 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 449,1
29		RMN 1H (CDCl3) δ : 3,20-3,35 (1H, m), 3,81 (6H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,14-4,38 (3H, m), 4,58-4,70 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,85-6,05 (2H, m), 6,16 (1H, dd, J = 17,0, 10,4 Hz), 6,33 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,54 (1H, s), 6,74 (2H, dd, J = 3,3, 2,6 Hz), 8,35 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 419,1
30		m/z [M+H] ⁺ 419,2
31		RMN 1H (CDCl3) δ : 2,08-2,10 (2H, m), 2,20-2,30 (4H, m), 2,81-2,98 (1H, m), 3,22-3,40 (1H, m), 3,82 (6H, s), 4,15-4,25 (1H, m), 4,80-4,88 (1H, m), 4,96-5,04 (1H, m), 5,72 (1H, dd, J = 10,8, 2,0Hz), 6,30 (1H, dd, J = 16,8, 2,0Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,0Hz), 6,61 (1H, dd, J = 17,2, 10,8Hz), 6,73 (2H, d, J = 2,4Hz), 8,42 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 433, 2
32		RMN 1H (CDCl3) δ : 2,34-2,42 (1H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,82 (6H, s), 4,05-4,20 (2H, m), 4,20-4,50 (1H, m), 4,70-4,95 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 5,75-5,80 (1H, m), 5,98 (2H, brs), 6,40-6,50 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,70-6,73 (2H, m), 8,38 (1H, m). m/z [M+H] ⁺ 443,1

Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
33		m/z $[M+H]^+$ 447,2
34		RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 3,77 (6H, s), 5,50 (2H, s), 5,72 (1H, dd, J = 10,2, 2,1 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 17,1, 2,1 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 17,1, 10,2 Hz), 6,59 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,63-7,66 (1H, m), 8,28 (1H, s), 10,12 (1H, s). m/z $[M+H]^+$ 455,2
35		m/z $[M+H]^+$ 476,2
36		RMN 1H (CDCl $_3$) δ : 2,09 (2H, d, J = 10,7 Hz), 2,29 (8H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,19-3,40 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,12-4,32 (1H, m), 4,74-4,90 (1H, m), 4,94-4,96 (1H, m), 5,74-5,85 (2H, m), 6,43-6,55 (2H, m), 6,73 (2H, s), 6,80-6,80 (1H, m), 8,37 (1H, s). m/z $[M+H]^+$ 490,2
37		m/z $[M+H]^+$ 504,2
38		RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 2,13 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,29-2,49 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,06 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,40-4,10 (4H, m), 3,76 (6H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,36 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,43 (0,5H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,69 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,16 (1H, t, J = 2,2 Hz). m/z $[Mm]^+$ 475,1
39		RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 2,30-2,50 (2H, m), 3,40-4,15 (4H, m), 3,77 (6H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 5,60-5,80 (1H, m), 6,10-6,21 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,54-6,74 (1H, m), 6,74 (2H, s), 7,72 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,18 (1H, s). m/z $[M+H]^+$ 418,0
40		RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,62-1,72 (4H, m), 2,28-2,51 (6H, m), 3,17 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,21 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,52-3,90 (9,5H, m), 4,02-4,12 (0,5H, m), 5,20-5,35 (1H, m), 6,30-6,45 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,60-6,80 (3H, m), 7,71 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z $[M+H]^+$ 501,1
41		RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 2,15 (1,5H, s), 2,17 (1,5H, s), 2,18-2,42 (10H, m), 3,05 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,10 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,47-3,94 (9,5H, m), 4,02-4,10 (0,5H, m), 5,22-5,38 (1H, m), 6,32-6,45 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,57-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,70 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 8,14-8,17 (1H, m). m/z $[M+H]^+$ 530,2
42		RMN 1H (DMSO- d_6) δ : 1,32-1,42 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,29-2,52 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,04 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,08 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,35-3,94 (10,5H, m), 4,05-4,10 (0,5H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 6,34 (0,5H, d, J = 15,4 Hz), 6,41 (0,5H, d, J = 15,4 Hz), 6,53 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,59-6,68 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 8,15-8,17 (1H, m). m/z $[M+H]^+$ 531,1

Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
43		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,60-1,90 (4H, m), 2,20-2,50 (6H, m), 3,07 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,12 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,52-3,89 (9,5H, m), 4,03-4,10 (0,5H, m), 4,55-4,80 (1H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 6,35-6,46 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,55-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H] ⁺ 533,1
44		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,18-2,54 (2H, m), 2,66-2,93 (4H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,65-3,93 (9,5H, m), 4,04-4,10 (0,5H, m), 5,24-5,38 (1H, m), 6,35-6,50 (1H, m), 6,53 (3H, t, J = 2,2 Hz), 6,59-6,69 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H] ⁺ 537,1
45		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,88-2,02 (4H, m), 2,42-2,54 (6H, m), 3,15 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,20 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,49-3,92 (9,5H, m), 4,05-4,10 (0,5H, m), 5,22-5,38 (1H, m), 6,38-6,48 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H] ⁺ 551,1
46		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,97 (1,5H, s), 2,04 (1,5H, s), 2,37-2,43 (2H, m), 2,97-3,89 (9,5H, m), 4,05-4,12 (0,5H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 7,74 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,16 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s). m/z [M+H] ⁺ 430,1
47		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,30 (3H, s), 1,37 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, s), 3,06-4,10 (4H, m), 3,70 (6H, s), 5,20-5,35 (1H, m), 5,56 (0,5H, s), 5,64 (0,5H, s), 6,47 (1H, s), 6,68 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,70 (0,5H, s), 7,73 (0,5H, s), 8,8,10 (0,5H, s), 8,11 (0,5H, m). m/z [M+H] ⁺ 474,4
48		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,76-2,85 (8H, m), 3,16-4,08 (12H, m), 5,05-5,38 (2H, m), 6,35-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H] ⁺ 519,1
49		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,76-2,85 (8H, m), 3,16-4,08 (12H, m), 5,05-5,38 (2H, m), 6,35-6,48 (1H, m), 6,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (0,5H, s), 7,76 (0,5H, s), 8,17 (0,5H, s), 8,18 (0,5H, m). m/z [M+H] ⁺ 519,1
50		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,20-1,50 (6H, m), 2,19-2,43 (6H, m), 2,96 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,00 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,31-4,02 (4H, m), 3,73 (6H, s), 5,15-5,30 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 28,7, 15,0 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,50-6,65 (1H, m), 6,66 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,63 (0,5H, s), 7,68 (0,5H, s), 8,10 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 515,1
51		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 3,76 (6H, s), 4,20-4,27 (1H, m), 4,30-4,39 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,62-4,68 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 5,64 (1H, dd, J = 10,3, 2,3 Hz), 6,08 (1H, dd, J = 16,9, 2,3 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 16,9, 10,3 Hz), 6,47 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,67 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,98 (1H, s), 8,09 (1, s). m/z [M+H] ⁺ 404,0

Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
52		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,72 (6H, s), 3,76 (6H, s), 3,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,30-4,35 (1H, m), 4,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,60-4,75 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,59-6,67 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 461,1
53		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,69 (4H, brs), 2,35-2,55 (4H, m), 3,22 (2H, brs), 3,76 (6H, s), 4,26-4,45 (2H, m), 4,55-4,75 (2H, m), 5,49-5,59 (1H, t, m), 6,15 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,66 (1H, dt, J = 15,5, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 487,1
54		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,01 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,25-4,41 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,52-4,63 (2H, m), 5,52-5,57 (1H, m), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,16 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 416,4
55		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,94-2,00 (2H, m), 3,11-3,15 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,77 (6H, s), 4,25-4,28 (1H, m), 4,39 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,58-4,75 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 6,07 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,50-6,58 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 473,1
56		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,77 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,65-4,75 (2H, m), 5,53-5,57 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,64 (1H, dt, J = 15,4, 6,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,5 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 475, 1
57		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,77 (6H, s), 4,22-4,70 (4H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,25-6,36 (1H, m), 6,52-6,57 (1H, m), 6,63-6,70 (1H, m), 6,73-6,79 (2H, m), 8,02 (0,5H, s), 8,04 (0,5H, s), 8,16 (1H, s). m/z [MH1] ⁺ 475,1
58		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,09 (3H, s), 2,74-2,80 (1H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (6H, s), 4,24-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,63-4,72 (1H, m), 5,53-5,57 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,62 (2H, dt, J = 15,3, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 489,2
59		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,95 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,45 (4H, q, J = 7,1 Hz), 3,18 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,76 (6H, s), 4,25-4,29 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,57-4,59 (1H, m), 4,68 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,52-5,70 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,53-6,56 (1H, m), 6,66 (1H, dt, J = 15,0, 6,1 Hz), 6,74-6,75 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 489,2
60		RMN 1H (DMSO-d6) δ : 2,18 (3H, s), 3,15 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,22 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,25-4,30 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,55-4,75 (2H, m), 5,51-5,59 (1H, m), 6,17 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,63 (1H, dt, J = 15,4, 6,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 505,1

Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
61		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,30-1,42 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 2,03 (2H, t, J = 10,3 Hz), 2,62-2,70 (2H, m), 3,06 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (6H, s), 4,22-4,30 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,55-4,72 (2H, m), 5,52-5,58 (1H, m), 6,13 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,58-6,65 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, s), 8,15 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 517,1
62		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,48-1,58 (1H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,31-2,71 (4H, m), 3,19 (2H, brs), 3,77 (6H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz). m/z [M+H] ⁺ 503,1
63		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,48-1,58 (1H, m), 1,92-2,00 (1H, m), 2,31-2,71 (4H, m), 3,19 (2H, brs), 3,77 (6H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,44 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,15 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,54 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,60-6,70 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 2,2 Hz), 8,05 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz). m/z [M+H] ⁺ 503,1
64		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,67-2,22 (4H, m), 2,71-2,95 (1H, m), 3,19-3,35 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,09-4,25 (1H, m), 4,83-4,95 (2H, m), 5,61-5,78 (3H, m), 6,28-6,68 (5H, m), 7,24 (1H, s), 8,31 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 432,2
65		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,65-2,00 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,77-2,92 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,22-3,38 (1H, m), 3,81 (6H, s), 4,14-4,30 (1H, m), 4,85-4,97 (2H, m), 5,66 (2H, br s), 6,44-6,55 (2H, m), 6,65 (2H, d, J = 2,2 Hz), 6,84-6,95 (1H, m), 7,24 (1H, s), 8,31 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 489,2
66		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,37-2,48 (1H, m), 2,82-2,93 (1H, m), 3,41-3,52 (1H, m), 3,82 (9H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,25-4,38 (1H, m), 4,69 (1H, t, J = 8,3 Hz), 5,43-5,56 (1H, m), 5,65-5,83 (2H, m), 6,36-6,50 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, s), 8,30 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 476,2
67		m/z [M+H] ⁺ 475,2
68		RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 2,75-2,95 (1H, m), 2,99-3,15 (1H, m), 3,82 (6H, s), 4,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,32-4,50 (1H, m), 5,44-5,85 (5H, m), 6,44 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,49 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,66 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, br s), 8,30 (1H, s), 8,40 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 486,1
69		m/z [M+H] ⁺ 500,2

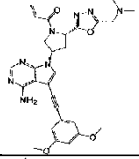
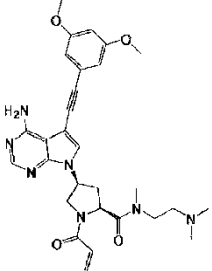
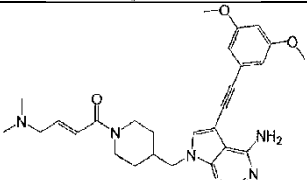
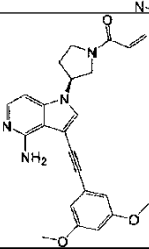
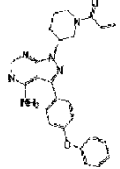
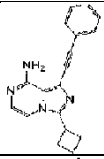
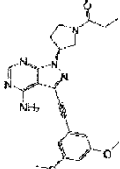
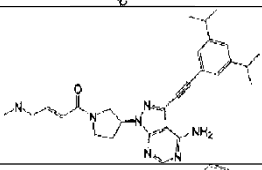
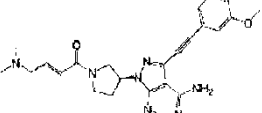
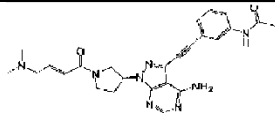
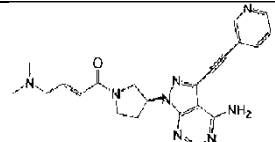
Comp. de Ej.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
70		RMN 1H (CDCl ₃) δ : 2,36 (6H, br s), 2,69-2,90 (1H, m), 2,94-3,10 (1H, m), 3,69-3,80 (2H, m), 3,82 (6H, s), 3,92-4,05 (1H, m), 4,32-4,47 (1H, m), 5,39-5,83 (5H, m), 6,35-6,47 (2H, m), 6,49 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,65 (2H, d, J = 2,2 Hz), 7,44 (1H, br s), 8,30 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 543,2
71		RMN 1H (CDCl ₃) δ : 2,30 (6H, d, J = 7,6 Hz), 2,35-2,68 (3H, m), 2,77-2,92 (1H, m), 3,14 (3H, d, J = 79,5 Hz), 3,31-3,47 (1H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 3,82 (6H, s), 3,95 (2H, q, J = 9,9 Hz), 4,35 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,08 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,50-5,79 (4H, m), 6,37-6,52 (3H, m), 6,65 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 28,0 Hz), 8,30 (1H, s). m/z [M+H] ⁺ 546,3
72		m/z [M+H] ⁺ 503,3
73		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ : 2,21-2,44 (2H, m), 3,34-3,87 (9, 5H, m), 4,00-4,10 (0,5H, m), 5,02-5,18 (1H, m), 5,58-5,68 (1H, m), 5,88 (2H, brs), 6,05-6,18 (1H, m), 6,45-6,65 (4H, m), 6,82-6,88 (1H, m), 7,60-7,63 (2H, m). m/z [M+H] ⁺ 417,5

Tabla 2

Comp. de Ej. de Ref.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
1		m/z [M+H] ⁺ 441,2
2		m/z [M+H] ⁺ 289,1
3		m/z [M+H] ⁺ 421,2
4		m/z [M+H] ⁺ 500,3
5		m/z [M+H] ⁺ 446,2

Comp. de Ej. de Ref.	Fórmula estructural	Propiedades físicas
6		m/z [M+H] ⁺ 473,2
7		m/z [M+H] ⁺ 417,2

Ejemplo 1 de ensayo

Medida del efecto inhibitor sobre la actividad de FGFR2 cinasa

5 Cuando se ajustan las condiciones para la medida del efecto inhibitor de los compuestos sobre la actividad de FGFR2 cinasa, se usó como sustrato FL-Peptide 22 (Caliper Life Sciences, Inc.). La proteína FGFR2 humana recombinante purificada usada en este ensayo se adquirió de Carina Biosciences, Inc. En la medida del efecto inhibitor de los compuestos, primeramente se diluyó gradualmente un compuesto de ensayo con dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración que fue 20 veces mayor que la concentración final. A continuación, la proteína FGFR2 humana purificada, FL-Peptide 22 (concentración final: 1,5 μ M), cloruro de magnesio (concentración final: 5 mM), ATP (concentración final: 75 μ M), y la disolución del compuesto de ensayo en DMSO (concentración final de DMSO: 5%) se añadieron a un tampón de reacción (15 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 2 mM de DTT), y la mezcla se incubó a 25°C durante 120 minutos para llevar a cabo una reacción de cinasa. Para terminar la reacción de cinasa, se le añadió EDTA (concentración final: 30 mM) diluida con tampón de separación (Caliper Life Sciences, Inc.). Finalmente, usando un sistema LabChip (marca registrada) 3000 (Caliper Life Sciences, Inc.; longitud de onda de excitación: 488 nm, longitud de onda de detección: 530 nm), se separaron los péptidos fosforilados y los péptidos no fosforilados, y se midió la cantidad de cada péptido. El nivel de fosforilación se determinó a partir de la relación cuantitativa. La concentración de compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50% se definió como el valor de IC₅₀ (nM). La Tabla 3 muestra los resultados.

Los resultados demostraron que todos los compuestos de la presente invención, representados por los compuestos de ensayo, que tuvieron un grupo dialcoxibencenoetínico y una estructura parcial de amida α,β -insaturada, mostraron un efecto inhibitor de FGFR2 elevado. Contrariamente, los compuestos de los Ejemplos de Referencia, que no tuvieron un grupo dialcoxibencenoetínico o una estructura parcial de amida α,β insaturada, mostraron un efecto inhibitor de FGFR2 notablemente menor.

[Tabla 3]

Compuesto de ensayo	Valor IC ₅₀ (nM)	Compuesto de ensayo	Valor IC ₅₀ (nM)
Compuesto de Ej. 1	2,4	Compuesto de Ej. 48	6,8
Compuesto de Ej. 2	1,1	Compuesto de Ej. 49	7,0
Compuesto de Ej. 5	1,1	Compuesto de Ej. 50	5,8
Compuesto de Ej. 8	6,9	Compuesto de Ej. 51	<0,3
Compuesto de Ej. 9	1,1	Compuesto de Ej. 52	1,0
Compuesto de Ej. 10	1,2	Compuesto de Ej. 53	0,6
Compuesto de Ej. 12	2,2	Compuesto de Ej. 55	2,5
Compuesto de Ej. 14	3,8	Compuesto de Ej. 56	1,5
Compuesto de Ej. 15	3,0	Compuesto de Ej. 57	1,5
Compuesto de Ej. 16	3,8	Compuesto de Ej. 59	1,2
Compuesto de Ej. 17	4,1	Compuesto de Ej. 60	1,5
Compuesto de Ej. 18	4,3	Compuesto de Ej. 61	2,3
Compuesto de Ej. 19	2,7	Compuesto de Ej. 63	1,0
Compuesto de Ej. 20	3,3	Compuesto de Ej. 64	7,9
Compuesto de Ej. 22	5,6	Compuesto de Ej. 65	7,0
Compuesto de Ej. 23	6,8	Compuesto de Ej. 66	<0,3
Compuesto de Ej. 24	7,2	Compuesto de Ej. 68	1,2
Compuesto de Ej. 28	3,7	Compuesto de Ej. 69	8,8
Compuesto de Ej. 29	9,3	Compuesto de Ej. 73	4,9
Compuesto de Ej. 32	0,4	Compuesto de Ej. de Ref. 1	280
Compuesto de Ej. 38	4,7	Compuesto de Ej. de Ref. 2	270
Compuesto de Ej. 39	0,4	Compuesto de Ej. de Ref. 3	190
Compuesto de Ej. 40	3,2	Compuesto de Ej. de Ref. 4	>10000
Compuesto de Ej. 42	6,6	Compuesto de Ej. de Ref. 5	190
Compuesto de Ej. 46	4,3	Compuesto de Ej. de Ref. 6	110

Compuesto de ensayo	Valor IC ₅₀ (nM)	Compuesto de ensayo	Valor IC ₅₀ (nM)
Compuesto de Ej. 47	2,0	Compuesto de Ej. de Ref. 7	1600

Ejemplo 2 de Ensayo

Efecto inhibidor del crecimiento celular sobre cáncer gástrico derivado de ser humano

Estirpe celular con expresión elevada de FGFR

Unas células OCUM-2MD3 de cáncer gástrico derivado de ser humano, que sobreexpresaron FGFR2, se subcultivaron diariamente en un medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS) a una densidad celular no mayor que 80%. A fin de iniciar un ensayo del efecto inhibidor de los compuestos sobre el crecimiento celular, las células OCUM-2MD3 se suspendieron en el medio DMEM anterior y se sembraron en una placa de fondo plano de 96 pocillos de manera que cada pocillo contenía 3.000 células. A continuación, las células se cultivaron en una incubadora que contiene 5% de dióxido de carbono gaseoso a 37°C durante un día. Al día siguiente, el compuesto de ensayo se diluyó gradualmente con DMSO hasta una concentración 100 veces mayor que la concentración final. La disolución del compuesto de ensayo en DMSO se diluyó con el medio usado para el cultivo, y la disolución diluida se añadió a cada pocillo de la placa de cultivo celular de manera que la concentración final de DMSO fue 0,5%. A continuación, las células se cultivaron en una incubadora que contiene 5% de dióxido de carbono gaseoso a 37°C durante 72 horas. El número de células se midió en el momento de la adición del compuesto de ensayo y 72 horas más tarde después del cultivo, usando un Cell Counting Kit-8 (producido por Dojindo Laboratories) según un protocolo recomendado por Dojindo Laboratories. El reactivo del kit se añadió a cada placa, y se realizó una reacción de color en una incubadora que contiene 5% de dióxido de carbono gaseoso a 37°C durante un tiempo predeterminado. Después de terminar la reacción, se midió la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm mediante un lector de microplacas. La tasa de inhibición del crecimiento celular se calculó mediante la siguiente fórmula, y se determinó la concentración del compuesto de ensayo a la que el crecimiento celular se inhibió en un 50% (GI₅₀ (nM)). La Tabla 4 muestra los resultados.

Los resultados demostraron que todos los compuestos de la presente invención, representados por los compuestos de ensayo, mostraron un efecto inhibidor del crecimiento elevado sobre la estirpe celular OCUM-2MD3 de cáncer gástrico derivado de ser humano.

$$\text{Tasa de inhibición del crecimiento (\%)} = (C-T)/(C-C_0) \times 100$$

T: absorbancia del pocillo al que se añadió el compuesto de ensayo

C: absorbancia del pocillo al que no se añadió compuesto de ensayo

C₀: absorbancia del pocillo medida antes de la adición del compuesto

[Tabla 4]

Compuesto de ensayo	GI ₅₀ (nM)
Compuesto del Ej. 2	<4,6
Compuesto del Ej. 4	17
Compuesto del Ej. 8	5
Compuesto del Ej. 12	<4,6
Compuesto del Ej. 15	<4,6
Compuesto del Ej. 17	4,6
Compuesto del Ej. 19	<4,6
Compuesto del Ej. 24	13
Compuesto del Ej. 25	13
Compuesto del Ej. 28	5
Compuesto del Ej. 29	20
Compuesto del Ej. 32	<4,6
Compuesto del Ej. 39	<4,6
Compuesto del Ej. 40	7
Compuesto del Ej. 64	12
Compuesto del Ej. 65	13
Compuesto del Ej. 66	<4,6
Compuesto del Ej. 68	8
Compuesto del Ej. 73	7

Ejemplo 3 de Ensayo

Medida del efecto inhibidor sobre la actividad de FGFR1 cinasa

Cuando se ajustan las condiciones para la medida del efecto inhibidor de los compuestos sobre la actividad de FGFR1 cinasa, se sintetizó un péptido biotinilado (biotina-EEPLYWSFPAKKK) para uso como sustrato utilizando la secuencia de aminoácidos de FL-Peptide 22 (Caliper Life Sciences, Inc.) con biotina. La proteína FGFR1 humana recombinante purificada usada en este ensayo se adquirió de Carna Biosciences, Inc. En la medida del efecto inhibidor de los compuestos, en primer lugar se diluyó gradualmente un compuesto de ensayo con dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración 20 veces mayor que la concentración final. A continuación, la proteína FGFR1 humana purificada, el péptido sustrato (concentración final: 250 nM), cloruro de magnesio (concentración final: 5 mM), ATP (concentración final: 190 μ M), y la disolución del compuesto de ensayo en DMSO (concentración final de DMSO: 5%) se añadieron a un tampón de reacción (15 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,01% de Tween-20, 2 mM de DTT), y la mezcla se incubó a 25°C durante 120 minutos para realizar una reacción de cinasa. Para terminar de ese modo la reacción, se le añadió EDTA hasta una concentración final de 40 mM. A continuación, se añadió una disolución de detección que contiene anticuerpo anti-tirosina fosforilada marcado con Eu PT66 (PerkinElmer) y SureLight APC-SA (PerkinElmer), y la mezcla resultante se permitió reposar a temperatura ambiente durante 2 horas o más. Finalmente, la intensidad de la fluorescencia cuando se irradió luz de excitación con una longitud de onda de 337 nm se midió mediante un PHERAstar FS (BMG LABTECH) a dos longitudes de onda de 620 nm y 665 nm. La cantidad de fosforilación se determinó a partir de la relación de intensidades de fluorescencia de las dos longitudes de onda. La concentración de compuesto a la que se inhibió la fosforilación en un 50% se definió como el valor de IC₅₀ (nM). La Tabla 5 a continuación muestra los resultados.

Ejemplo 4 de Ensayo

Medida del efecto inhibidor sobre la actividad de FGFR3 cinasa

El efecto inhibidor de los compuestos sobre la actividad de FGFR3 cinasa se midió según el método del Ejemplo 3 de ensayo. La proteína FGFR3 humana recombinante purificada se adquirió de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue 50 μ M. La Tabla 5 muestra los resultados.

Ejemplo 5 de Ensayo

Medida del efecto inhibidor sobre la actividad de FGFR4 cinasa

El efecto inhibidor de los compuestos sobre la actividad de FGFR4 cinasa se midió según el método del Ejemplo 3 de ensayo. La proteína FGFR4 humana recombinante purificada se adquirió de Carna Biosciences, Inc. La concentración final de ATP fue 200 μ M. La Tabla 5 muestra los resultados.

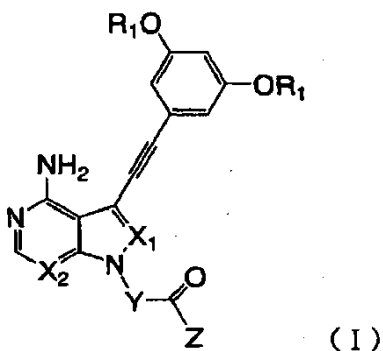
Los resultados de los Ejemplos 3 a 5 de Ensayo demostraron que todos los compuestos de la presente invención, representados por el compuesto de ensayo, mostraron un efecto inhibidor elevado sobre FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4, y sirvieron como inhibidores de pan-FGFR.

[Tabla 5]

Compuesto de ensayo	Valor de IC ₅₀ (nM)		
	Ejemplo 3 de ensayo	Ejemplo 4 de ensayo	Ejemplo 5 de ensayo
Compuesto del Ej. 2	3,6	0,5	3,4
Compuesto del Ej. 5	1,4	0,2	0,5
Compuesto del Ej. 9	3,2	0,3	4,9
Compuesto del Ej. 47	20	0,5	11
Compuesto del Ej. 51	1,2	0,1	1,7
Compuesto del Ej. 52	2,8	0,7	21
Compuesto del Ej. 62	3,1	0,7	19

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la Fórmula (I)

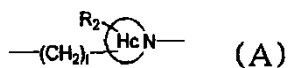


o una sal del mismo,

en la que R₁ son iguales o diferentes, y representan cada uno alquilo C₁-C₆;

X₁ y X₂ representan independientemente N o CH;

Y es un grupo representado por la Fórmula (A)

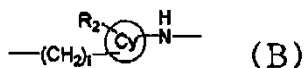


en la que el resto divalente representado por



es un grupo heterocicloalquileo C₃-C₁₀ que contiene nitrógeno,

un grupo representado por la Fórmula (B)

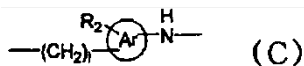


en la que el resto divalente representado por



es un grupo cicloalquileo C₃-C₁₀, o

un grupo representado por la Fórmula (C)



en la que el resto divalente representado por



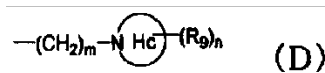
es un grupo arileno C₆-C₁₂;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -C(=O)OR_x, -C(=O)N(R_x)(R_y), hidroxi-alquilo C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, o heteroarilo C₂-C₉ que presenta opcionalmente R₃; y

R₃ es alquilo C₁-C₆ o di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆;

Z es $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ o $-C\equiv C-R_7$;

R₄, R₅, y R₆ son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ que presenta opcionalmente R₈, o un grupo representado por la Fórmula (D)



en la que el resto monovalente representado por



es un grupo heterocicloalquilo C₃-C₁₀ que contiene nitrógeno,

R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o hidroxi-alquilo C₁-C₆;

R₈ es $-OR_x$ o $-N(R_x)(R_y)$;

R₉ es alquilo C₁-C₆, halógeno, o $-OR_x$;

R_x y R_y son iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, di(alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆;

l es un número entero de 0 a 3;

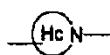
m es un número entero de 1 a 3; y

n es un número entero de 0 a 2.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que en la Fórmula (I), (1) cuando X₂ es N, X₁ es N o CH, y (2) cuando X₂ es CH, X₁ es CH.

3. Compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que en la Fórmula (I), l es 0 o 1.

4. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la Fórmula (I), (1) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A), el grupo representado por



es azetidileno, pirrolidinileno, piperidinileno, piperazinileno, o morfolinileno, y (2) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (B), el grupo representado por



es ciclopropileno o ciclobutileno, y (3) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (C), el grupo representado por



es fenileno.

5. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la Fórmula (I), (1) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (A), Z es $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ o $C\equiv C-R_7$, y (2) cuando Y es un grupo representado por la Fórmula (B) o (C), Z es $C(R_4)=C(R_5)(R_6)$.

6. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la Fórmula (I), R₁ es metilo o etilo.

7. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la Fórmula (I), R₂ es alquililo C₂-C₆, $-C(=O)OR_x$, hidroxi-alquilo C₁-C₄, o heteroarilo C₂-C₉ que presenta opcionalmente R₃.

8. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo de compuestos siguiente:

- (1) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (2) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-in-1-ona,
- (3) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dietoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (4) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (5) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-hidroxi-but-2-en-1-ona,
- (6) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona,
- (7) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(ciclopropilamino)but-2-en-1-ona,
- (8) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona,
- (9) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- (10) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(ciclobutilamino)but-2-en-1-ona,
- (11) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona,
- (12) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(terc-butilamino)but-2-en-1-ona,
- (13) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(isopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- (14) 1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (15) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (16) (R)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)azetidin-1-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (17) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (18) 1-(2S,4S)-4-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-2-etnilpirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (19) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona,
- (20) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (21) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (22) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (23) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona,

- (24) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-hidroxi-4-metilpent-2-en-1-ona,
- 5 (25) 1-((S)-3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (26) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-1-il)-4-(piperidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- 10 (27) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (28) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona,
- 15 (29) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (30) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(azetidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- 20 (31) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(etil(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- (32) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(isopropilamino)but-2-en-1-ona,
- 25 (33) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona,
- (34) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona,
- 30 (35) 1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- 35 (36) (S)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (37) (R)-1-(3-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)azetidin-1-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona,
- 40 (38) (2S,4S)-metil-1-acrilato-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-2-carboxilato,
- 45 (39) 1-((2S,4S)-4-(4-amino-5-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona, y
- (40) (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimetoxifenil)etnil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona.
- 50 9. Inhibidor de FGFR que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como principio activo.
10. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo farmacológicamente aceptable.
- 55 11. Agente antitumoral que comprende el compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como principio activo.
12. Compuesto o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la utilización en el tratamiento de un tumor.
- 60 13. Utilización del compuesto o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la preparación de un agente antitumoral.