

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 710**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2012 E 12780286 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2758402**

54 Título: **Derivados de pirrolopirimidina y purina**

30 Prioridad:

**22.09.2011 US 201161538103 P**

**27.04.2012 US 201261639639 P**

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

**30.06.2016**

73 Titular/es:

**PFIZER INC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CHENG, HENGMIAO;  
JOHNSON JR., THEODORE OTTO;  
KATH, JOHN CHARLES;  
LIU, KEVIN KUN-CHIN;  
LUNNEY, ELIZABETH ANN;  
NAGATA, ASAKO;  
NAIR, SAJIV KRISHNAN;  
PLANKEN, SIMON PAUL y  
SUTTON, SCOTT CHANNING**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 575 710 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

Derivados de pirrolopirimidina y purina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrolopirimidina y purina que son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como el cáncer, en mamíferos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y a los compuestos y las composiciones para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en mamíferos.

**Antecedentes**

10 El cáncer de pulmón es la principal causa de fallecimiento por cáncer en todo el mundo, con una estimación de 1,2 millones de nuevos casos diagnosticados cada año. En el adenocarcinoma de pulmón, que es la forma más común de cáncer de pulmón, los pacientes que portan mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) constituyen entre el 10 y 30 % de la población total. Es este segmento de pacientes para los que los inhibidores del EGFR tales como erlotinib o gefitinib pueden ser más eficaces (Paez y col. *Science* 2004; Lynch y col. *NEJM* 2004; Pao y col., *PNAS* 2004). Las mutaciones más comunes asociadas con una buena respuesta a estos inhibidores son las deleciones en el exón 19 (por ejemplo, E740-A750) y las mutaciones puntuales en el bucle de activación (exón 21, en particular, L858R). Las mutaciones somáticas adicionales identificadas hasta la fecha, pero en menor medida, incluyen las mutaciones puntuales: G719S, G719C, G719A, L861 y pequeñas inserciones en el exón 20 (Shigematsu y col., *JNCI* 2005; Fukuoka y col., *JCO* 2003; Kris y col., *JAMA* 2003 y Shepherd y col., *NEJM* 2004).

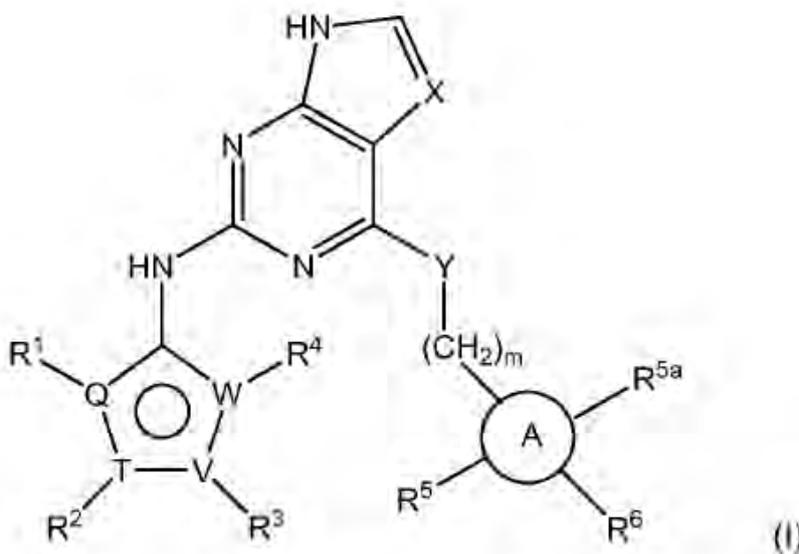
20 Aunque estos agentes pueden ser tratamientos eficaces para la subpoblación con mutaciones en el EGFR, la mayoría de los pacientes que responden inicialmente desarrollan resistencia. El principal mecanismo de resistencia, observado en aproximadamente el 50 % de los pacientes, se debe a una segunda mutación (T790M) que se produce en el resto de treonina guardián (Kosaka y col., *CCR* 2006; Balak y col., *CCR* 2006 y Engelman y col., *Science* 2007).

25 El documento US 2010/144705 A1 describe inhibidores del EGFR para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos que inhiban la T790M del EGFR.

**Sumario de la invención**

30 Cada una de las realizaciones descritas a continuación se puede combinar con cualquier otra realización descrita en el presente documento que no sea incompatible con la realización con la que se combina. Además, cada una de las realizaciones descritas en el presente documento prevé dentro de su ámbito sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Por consiguiente, la expresión "o una de sus sales farmacéuticamente aceptables" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I):



35

en la que

X es N o CR<sup>7</sup>;

Y está ausente, o es O, S o NR<sup>8</sup>;

5 Q, T, V y W son cada uno, independientemente, C o N, siempre que al menos dos de Q, T, V y W sean N y al menos uno de Q, T, V y W sea C, y siempre que cuando Q y T sean N, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> esté ausente, y además siempre que cuando T y V sean N, al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> esté ausente;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidrógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>);

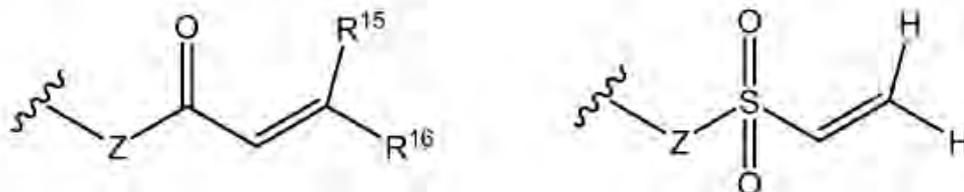
15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>, y además en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>14</sup>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se pueden combinar para formar un anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>;

20 el anillo A es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>6</sup> es



25 Z está ausente cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> en el anillo A es un átomo de nitrógeno, y Z es -NR<sup>17</sup>- cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> del anillo A es un átomo de carbono;

30 R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y además pudiendo estar el heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 7 miembros, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

40 cada R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

cada R<sup>14</sup> es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> opcionalmente sustituido con -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>);

R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

m es 0, 1 o 2, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup>.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es O.

50 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es NR<sup>8</sup>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup> e Y es O.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es hidrógeno, halógeno, ciano o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es hidrógeno, halógeno o ciano.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es halógeno, y además en el que el halógeno es flúor.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es halógeno, y además en el que el halógeno es cloro.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es ciano.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_3$ .

- 15 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que m es 0.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que m es 1.

- 20 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Q, T y V son N.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Q, V y W son N.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Q y T son N.

- 25 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que T y V son N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , pudiendo estar el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo.

- 30 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es metilo o etilo.

- 35 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es alcoxi  $C_1-C_3$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es  $-CH_2F$  o  $-C(CH_3)_2OH$ .

- 40 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  está ausente.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .

- 45 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es etilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con hidroxilo,  $-N(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y además en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_3$ .

- 5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con  $-N(CH_3)_2$  o morfolino, y además en el que el morfolino está opcionalmente sustituido con metilo.

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_3$  y hidroxilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

- 15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es pirrolidina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_3$  e hidroxilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es pirrolidina opcionalmente sustituida con metilo.

- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_7$ , y además en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$  o  $-N(R^9)(R^{10})$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  está ausente.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  es metilo.

- 25 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ .

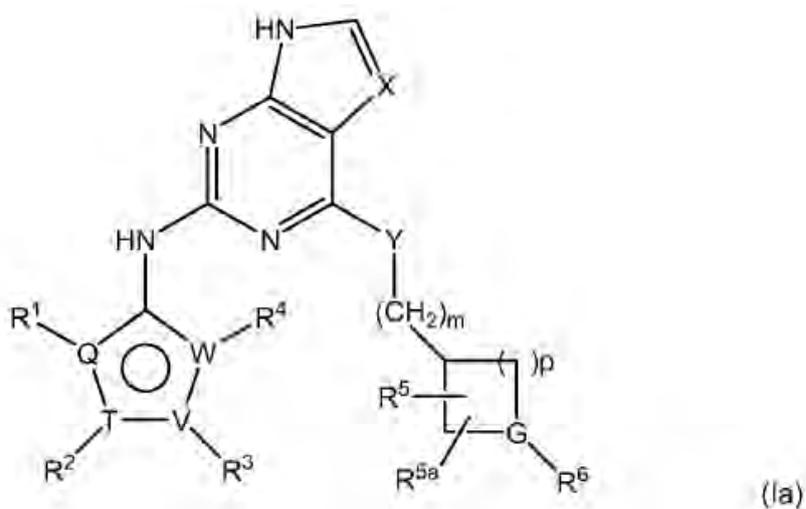
- 30 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  es metilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ , en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

- 35 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ .

- 40 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ , en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o cicloalquilo  $C_3-C_5$ ; y en el que  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ .

- 45 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), que tiene la fórmula (Ia):



en la que

G es CH o N; y  
p es 1 o 2.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es CH.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es N.

- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 1.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 2.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es CH y p es 1.

- 15 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es N y p es 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es metilo.

- 20 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

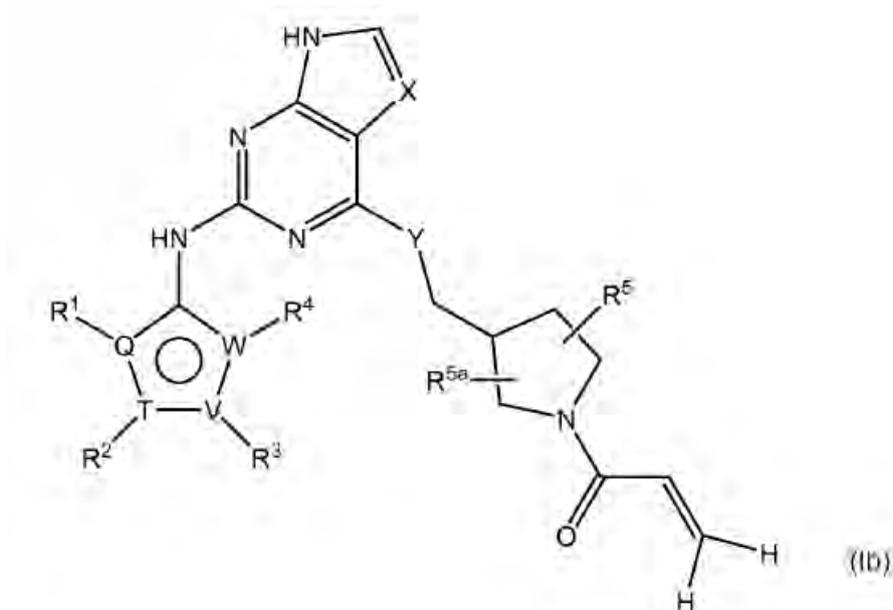
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es difluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

- 25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-trifluorometilo o ciclopropilo.

- 30 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), en el que m es 1, que tiene la fórmula (Ib):



Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo o ciclopropilo.

- 5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)-OCH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo.

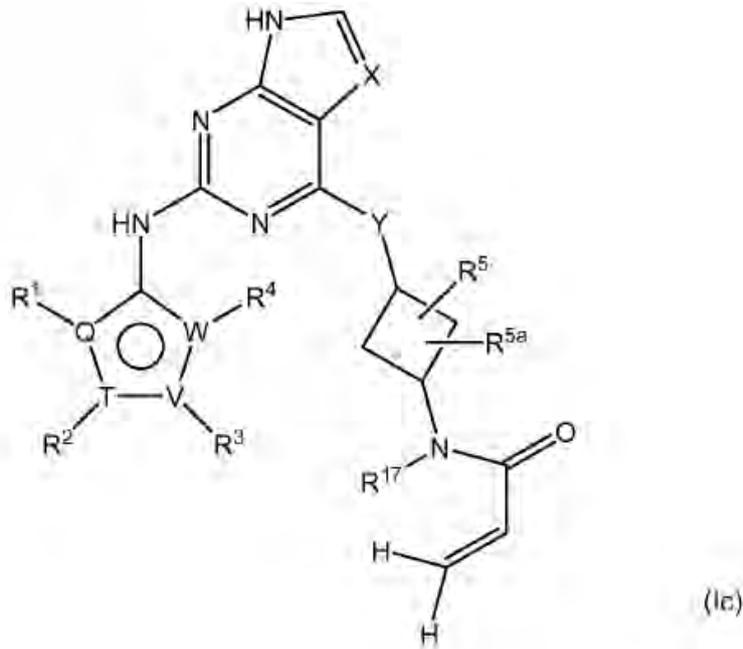
10

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> están ausentes.

- 15 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ib), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5a</sup> está ausente.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), en el que m es 0, que tiene la fórmula (Ic):



en la que

$R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente o es trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  es metilo.

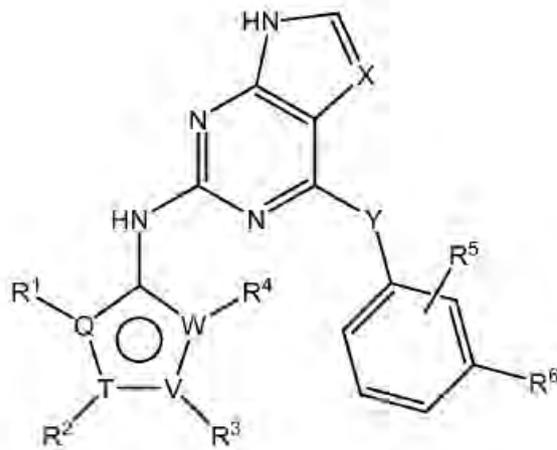
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  está ausente.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es hidrógeno.

15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ic), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es metilo.

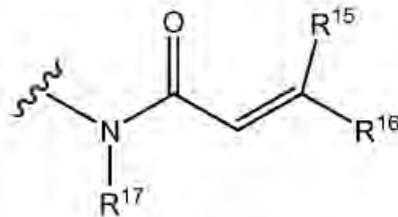
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), en el que m es 0, que tiene la fórmula (Id):



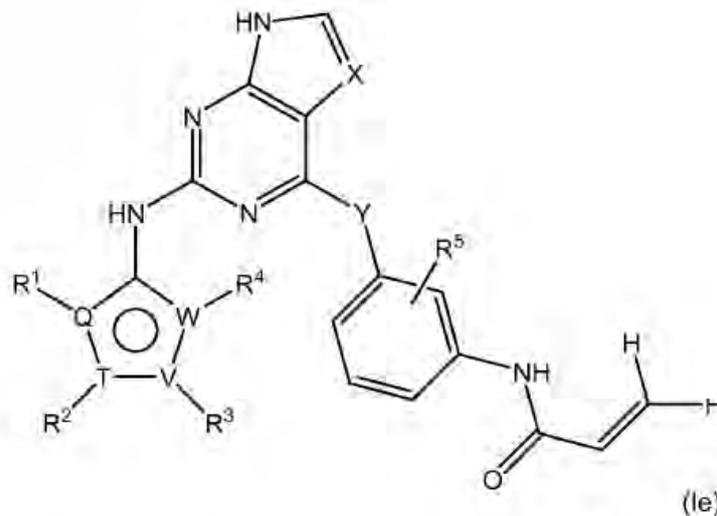
(Id)

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (Id), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es flúor.

5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Id), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



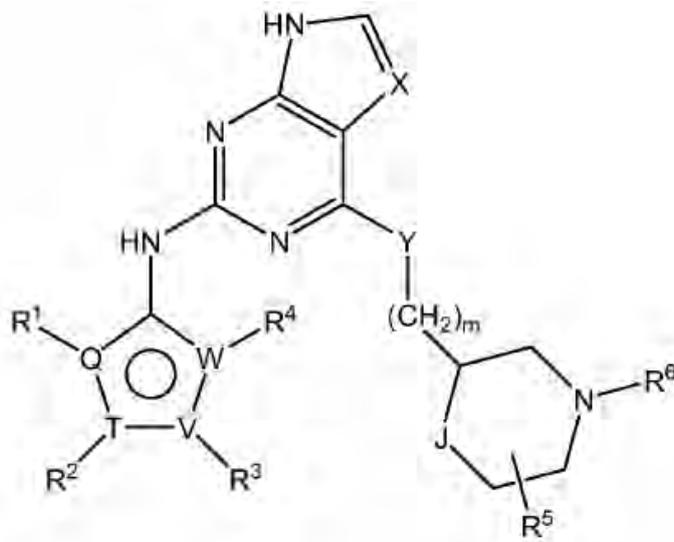
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), en el que m es 0, que tiene la fórmula (Ie):



(Ie)

10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ie), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es flúor.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), que tiene la fórmula (If):

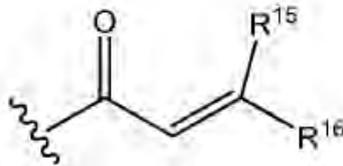


(If)

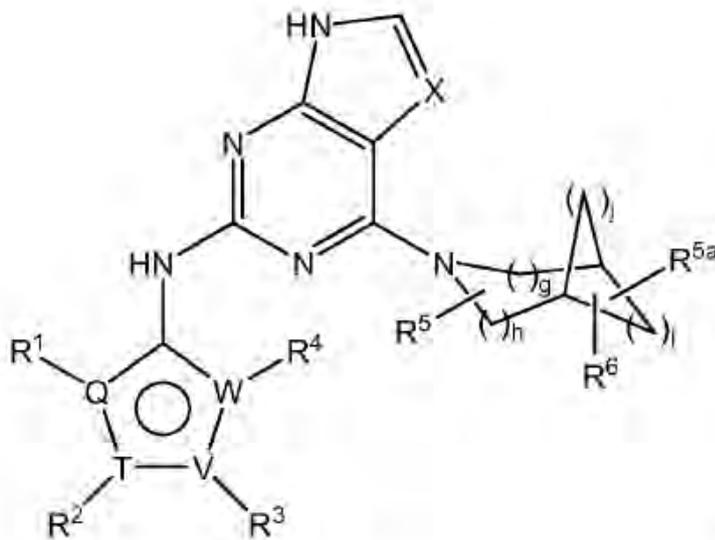
en la que

J es CH<sub>2</sub>, NR<sup>18</sup> u O, siempre que cuando J sea NR<sup>18</sup> u O, m no sea 0; y R<sup>18</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (If), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (Ig):



(Ig)

10

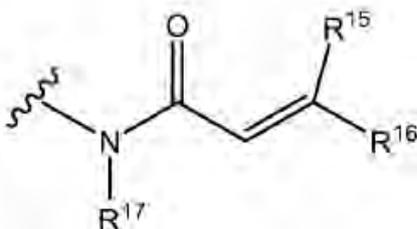
en la que

g es 0, 1 o 2;  
h es 0, 1 o 2;  
i es 1 o 2; y

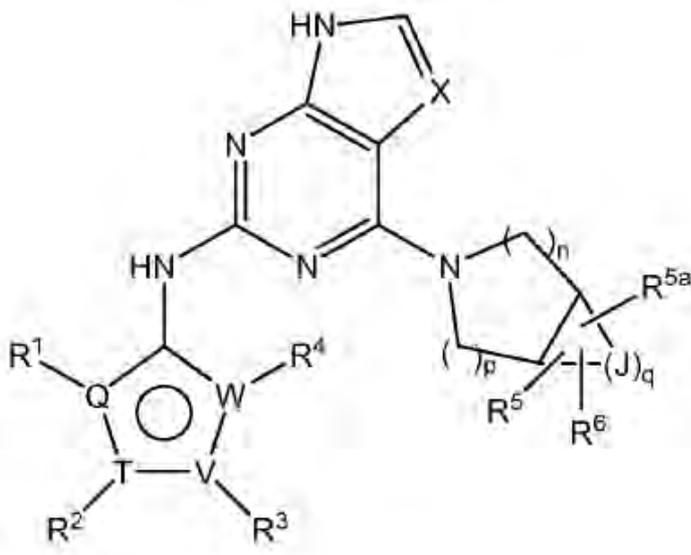
j es 0, 1 o 2.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (lg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es flúor, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (lg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (l), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (lh):

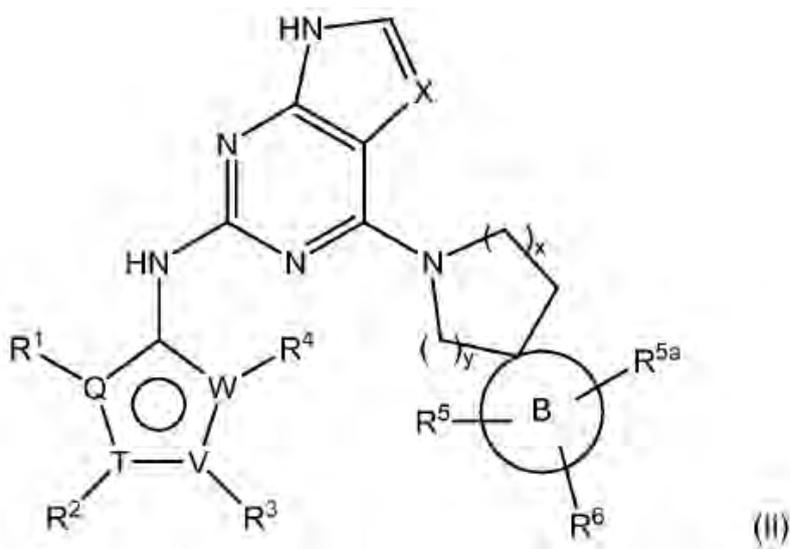


(lh)

- 10 en la que
- 15 cada J es, independientemente, CH o N, siempre que al menos un J sea CH, y que, además, no más de un J sea N;  
 n es 0, 1 o 2;  
 p es 0, 1 o 2; y  
 c es 1, 2, 3 o 4.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (lh), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es flúor, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (l), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (li):



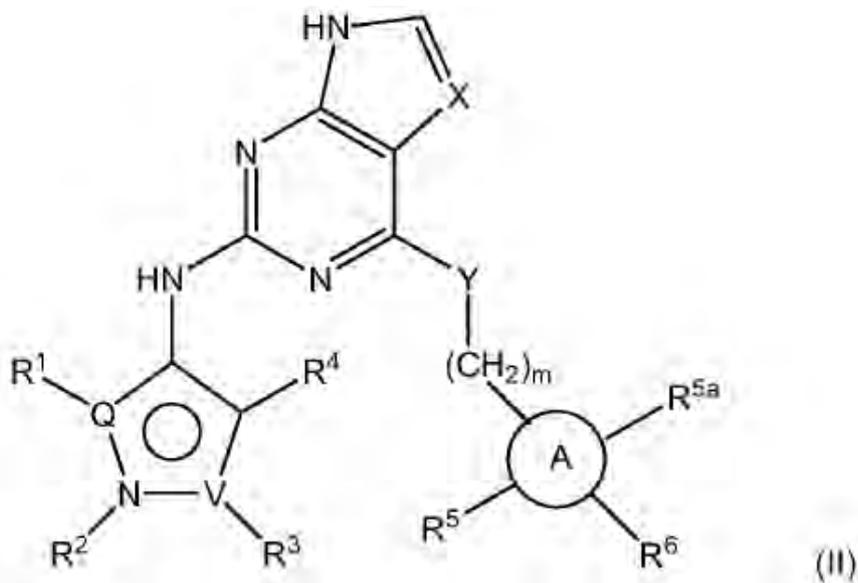
en la que

el anillo B es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros; y  
 x es 0, 1, 2 o 3; y  
 y es 0 o 1.

5

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente o es flúor, hidroxi, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ , en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxi o alcoxi  $C_1-C_3$ .

10 Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II):



en la que

X es N o  $CR^7$ ;

Y está ausente, o es O, S o  $NR^8$ ;

15 Q y V son cada uno, independientemente, C o N, siempre que al menos uno de Q y V sea N y, además, siempre que cuando Q sea N, al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  esté ausente;

$R^1$  y  $R^4$  cada uno, independientemente, está ausente, o es hidrógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenoilo  $C_2-C_6$ , alquinoilo  $C_2-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ , cicloalquilo  $C_3-C_5$  o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, alcoxi  $C_1-C_6$  o  $N(R^{11})(R^{12})$ ;

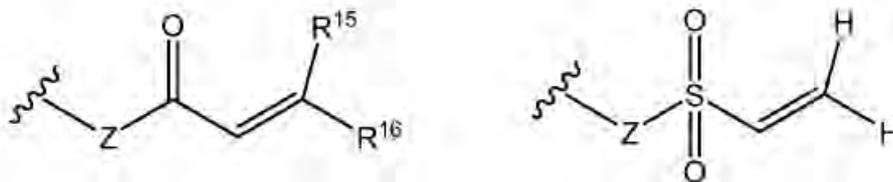
20  $R^2$  y  $R^3$  cada uno, independientemente, está ausente, o es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenoilo  $C_2-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ ,

cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>, y además en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>14</sup>, o

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se pueden combinar para formar un anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>,

el anillo A es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

10 R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; R<sup>6</sup> es



15 Z está ausente cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> en el anillo A es un átomo de nitrógeno, y Z es -NR<sup>17</sup>- cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> del anillo A es un átomo de carbono;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y, además, pudiendo estar el heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 7 miembros, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

25 cada R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

cada R<sup>14</sup> es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

30 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> opcionalmente sustituido con -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>);

R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

m es 0, 1 o 2, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup>.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es O.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es NR<sup>8</sup>.

40 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup> e Y es O.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

45 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno o ciano.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es halógeno, y además en el que el halógeno es flúor.

50 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en el que R<sup>7</sup> es halógeno, y además en el que el halógeno es cloro.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es ciano.

5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que m es 0.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que m es 1.

10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Q y V son N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Q es N.

15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que V es N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno o hidroxilo.

20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es metilo o etilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es metilo.

25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>F o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> está ausente.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es metilo.

35 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es etilo.

40 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y además en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o morfolino, y además en el que el morfolino está opcionalmente sustituido con metilo.

45 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e hidroxilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>2</sup> es tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es pirrolidina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_3$  e hidroxilo.

5 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es pirrolidina opcionalmente sustituida con metilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_7$ , y además en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$  o  $-N(R^9)(R^{10})$ .

10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  está ausente.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  es hidrógeno.

15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ .

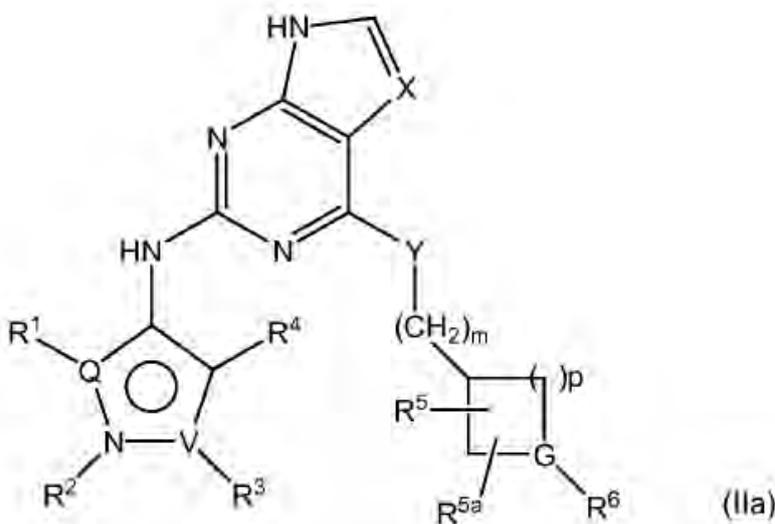
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  es metilo.

20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , ciclopropilo  $C_3-C_5$ , en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo  $C_3-C_5$ .

25 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ .

30 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , ciclopropilo  $C_3-C_5$ , en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o ciclopropilo  $C_3-C_5$ ; y en el que  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), que tiene la fórmula (IIa):



35 en la que

G es CH o N; y  
p es 1 o 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es CH.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es N.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 1.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 2.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es CH y p es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es N y p es 2.

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es metilo.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

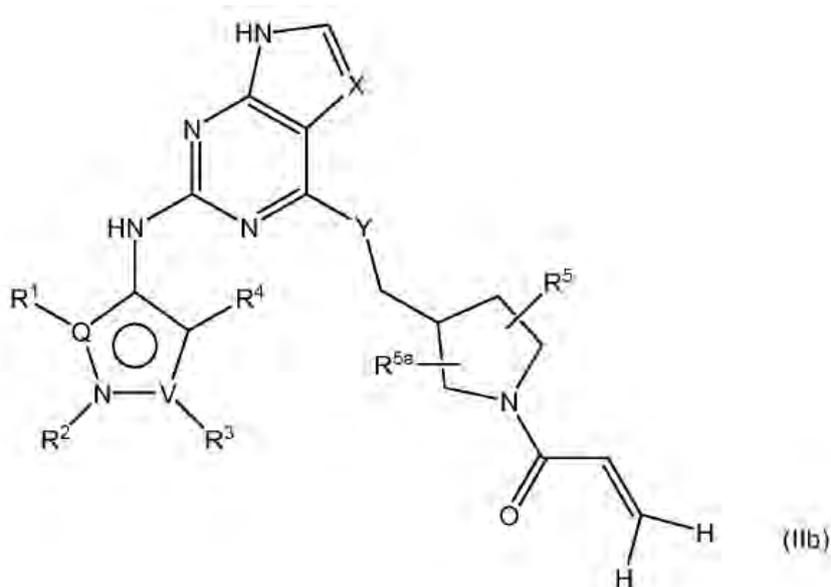
Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

- 25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo o cicloalquilo.

- 30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo o -(CH<sub>2</sub>)-OCH<sub>3</sub>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

- 35 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en la que m es 1, que tiene la fórmula (IIb):



Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ ,  $-(CH_2)-$  trifluorometilo o ciclopropilo.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , ciclopropilo,  $-(CH_2)-OCH_3$  o  $-(CH_2)-$ trifluorometilo.

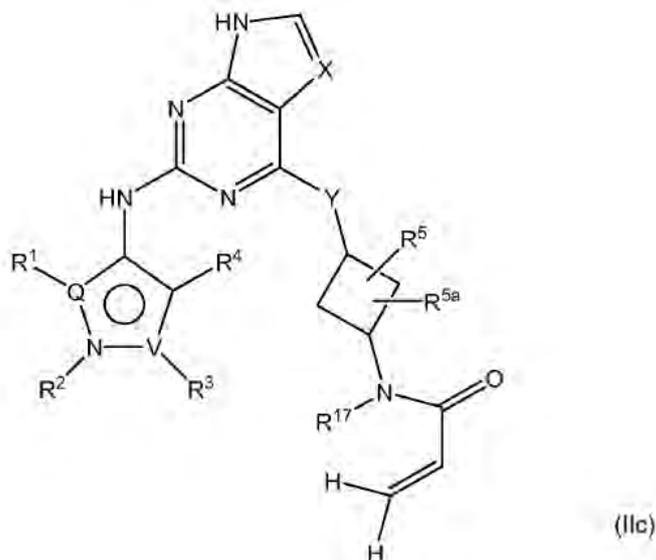
- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_3$ , o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$  o  $-C(CH_3)_2OH$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

- 15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  está ausente.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que m es 0, que tiene la fórmula (IIc):



en la que

$R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es metilo.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  es metilo.

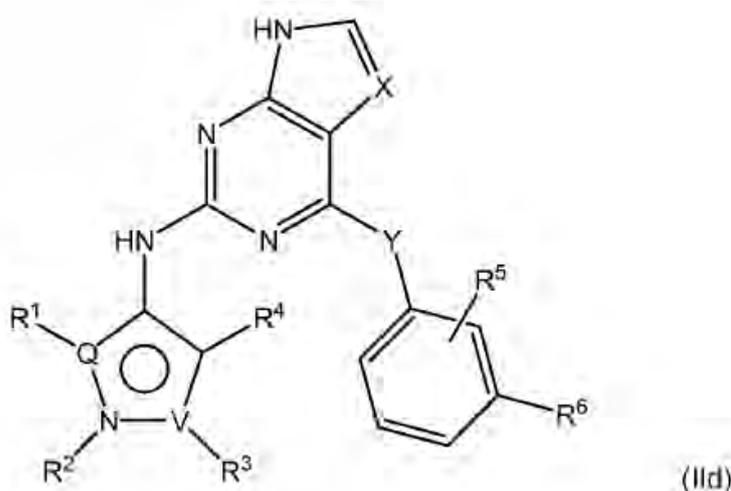
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  está ausente.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es hidrógeno.

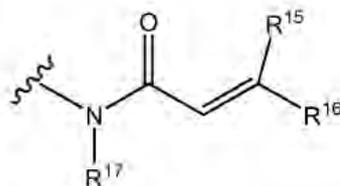
Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es metilo.

- 15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que m es 0, que tiene la fórmula (II d):

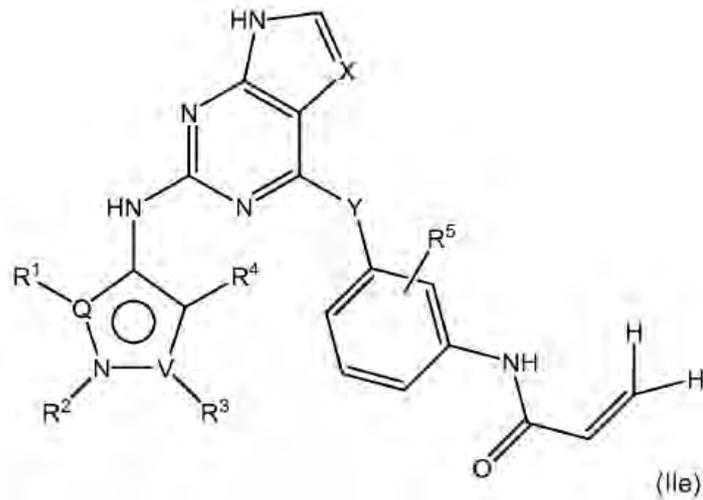


Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (II d), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es flúor.

- 20 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (II d), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^6$  es

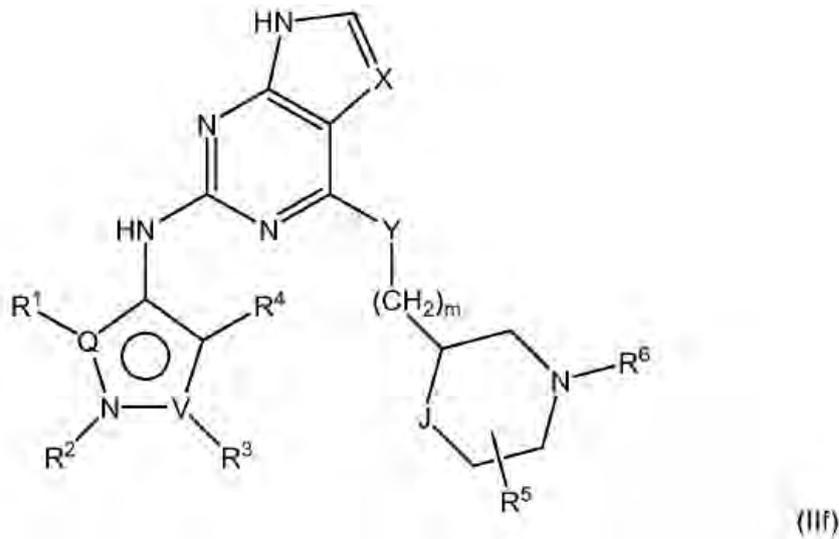


Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que m es 0, que tiene la fórmula (II e):



Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (Ile), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es flúor.

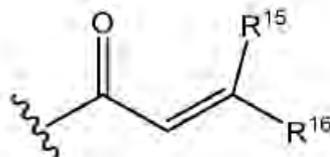
- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), que tiene la fórmula (IIf):



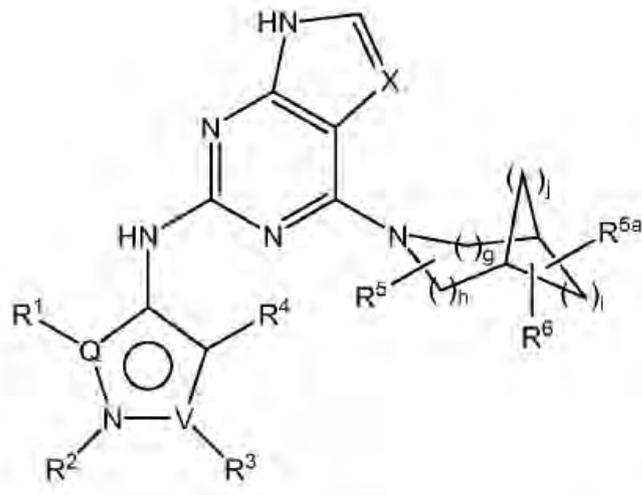
en la que

J es  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NR}^{18}$  u O, siempre que cuando J sea  $\text{NR}^{18}$  u O, m no sea 0; y  $R^{18}$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ .

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIf), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^6$  es



Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (IIg):

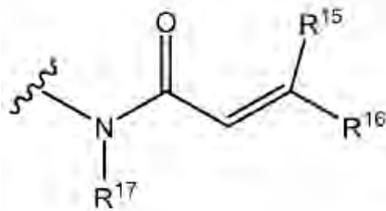


en la que

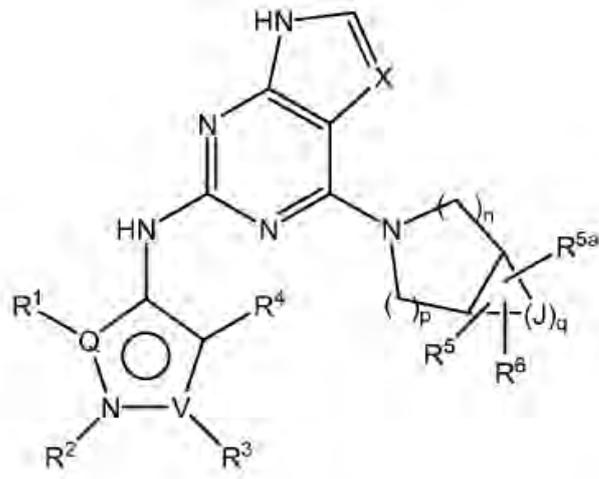
- 5 g es 0, 1 o 2;  
 h es 0, 1 o 2;  
 i es 1 o 2; y  
 j es 0, 1 o 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxi o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (IIh):



- 15 en la que

cada J es, independientemente, CH o N, siempre que al menos un J sea CH y que, además, no más de un J sea N;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2; y

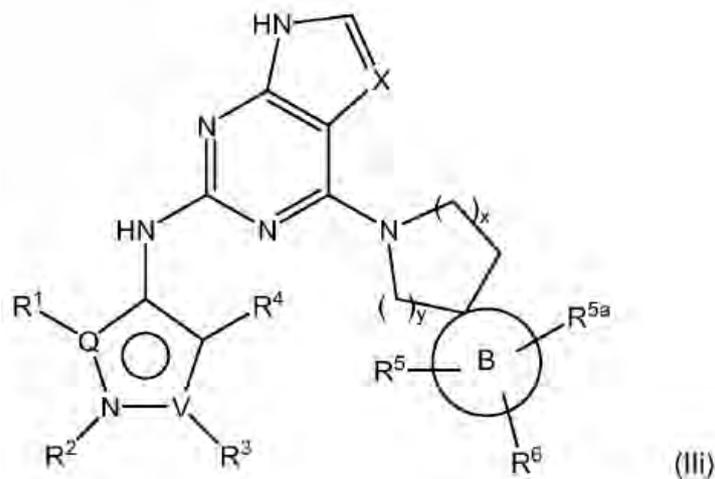
c es 1, 2, 3 o 4.

5

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIh), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ , estando el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_3$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (II), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (III):

10



en la que

el anillo B es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros; y

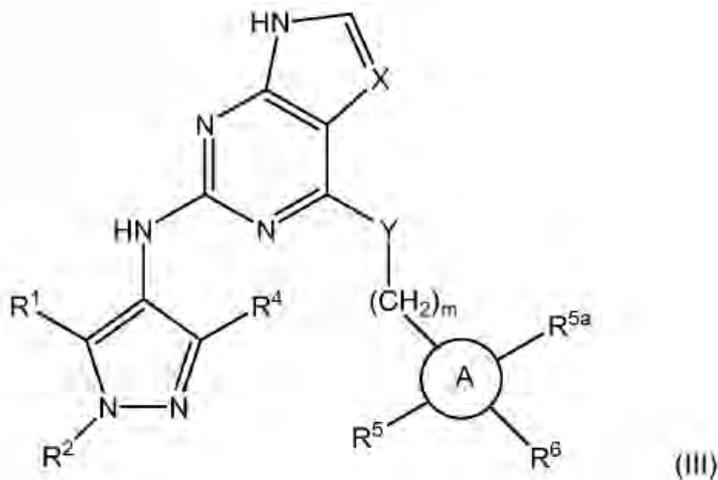
x es 0, 1, 2 o 3; y

y es 0 o 1.

15

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ , estando el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_3$ .

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III):



20

en la que

X es N o  $CR^7$ ;

Y está ausente, o es O, S o  $NR^8$ ;

$R^1$  y  $R^4$  cada uno, independientemente, es hidrógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_6$ ,

alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>);

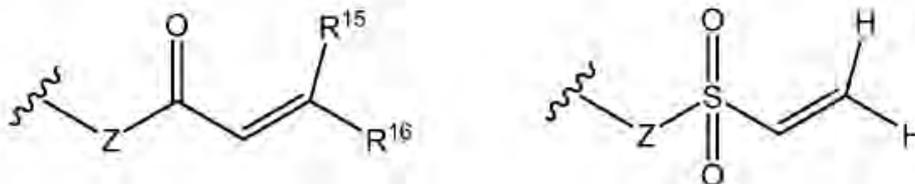
R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>, y además en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>14</sup>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden combinar para formar un anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>;

el anillo A es -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>6</sup> es



Z está ausente cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> en el anillo A es un átomo de nitrógeno, y Z es -NR<sup>17</sup>- cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> del anillo A es un átomo de carbono;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y, además, pudiendo estar el heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 7 miembros, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

cada R<sup>14</sup> es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> opcionalmente sustituido con -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>);

R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

m es 0, 1 o 2, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup>.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es O.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es NR<sup>8</sup>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup> e Y es O.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno o ciano.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en

el que  $R^7$  es halógeno, y además en el que el halógeno es flúor.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es halógeno, y además en el que el halógeno es cloro.

5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es ciano.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^7$  es heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_3$ .

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $m$  es 0.

10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $m$  es 1.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ , pudiendo estar el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo.

15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es hidrógeno.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es metilo o etilo.

20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es metilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es alcoxi  $C_1-C_3$ .

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es  $-CH_2F$  o  $-C(CH_3)_2OH$ .

25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  está ausente.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .

30 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es etilo.

35 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con hidroxilo,  $-N(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y además en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_3$ .

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con  $-N(CH_3)_2$  o morfolino, y además en el que el morfolino está opcionalmente sustituido con metilo.

40 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_3$  y hidroxilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es tetrahidrofurano o tetrahidropirano.

45 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es pirrolidina opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_3$  e hidroxilo.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es pirrolidina opcionalmente sustituida con metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

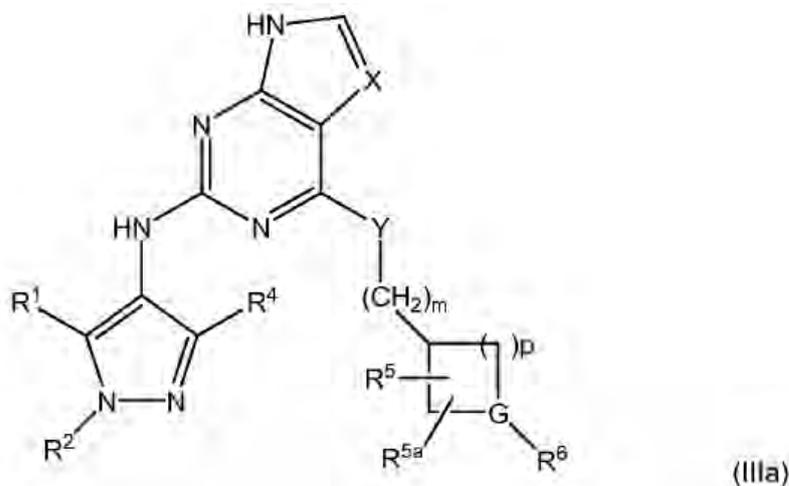
- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>4</sup> es metilo.

- 10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>.

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; y, en el que R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>.
- 20

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), que tiene la fórmula (IIIa):



en la que

- 25 G es CH o N; y  
p es 1 o 2.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es CH.

- 30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es N.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 2.

- 35 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es CH y p es 1.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en el que G es N y p es 2.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es metilo.

- 5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente o es difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

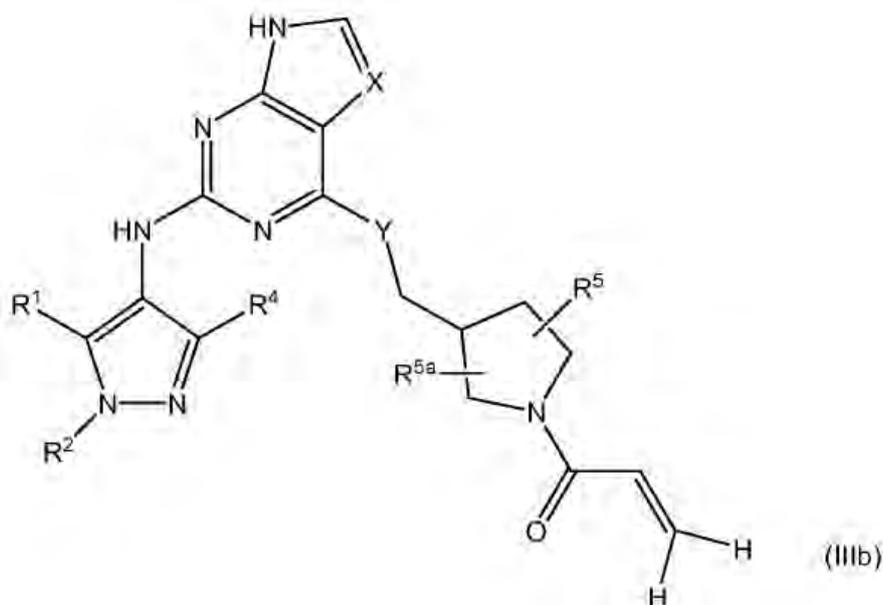
- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>.

- 15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo o ciclopropilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo o -(CH<sub>2</sub>)-OCH<sub>3</sub>.

- 20 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que m es 1, que tiene la fórmula (IIIb):



- 25 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo o ciclopropilo.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

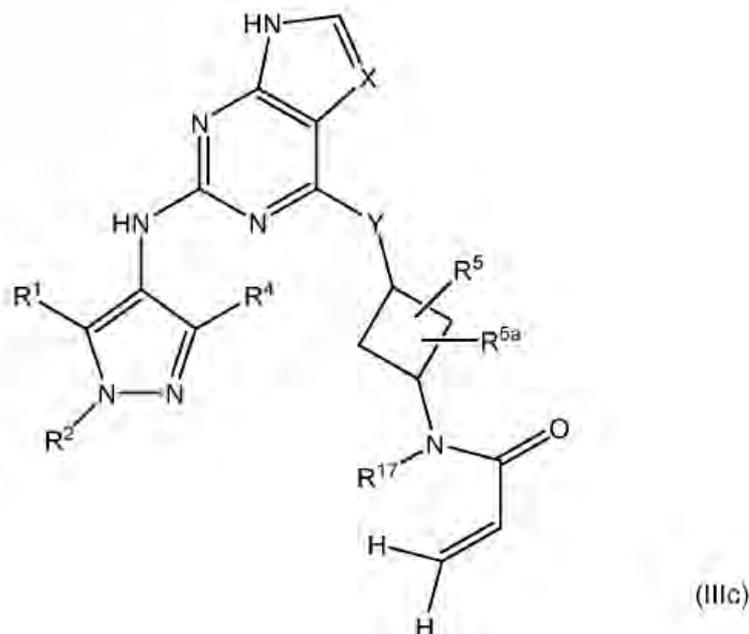
- 30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)-OCH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  está ausente.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que  $m$  es 0, que tiene la fórmula (IIIc):



en la que

$R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  es metilo.

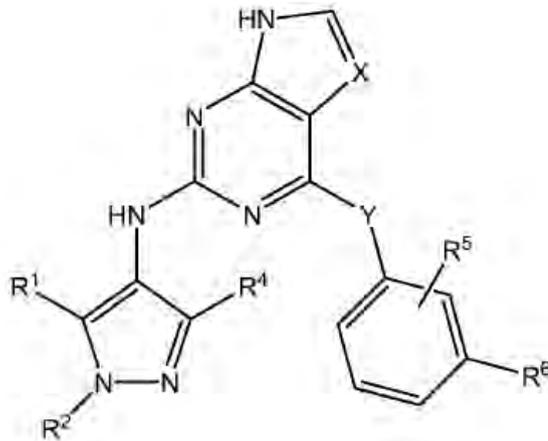
- 15 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  está ausente.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es hidrógeno.

- 20 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IIIc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es metilo.

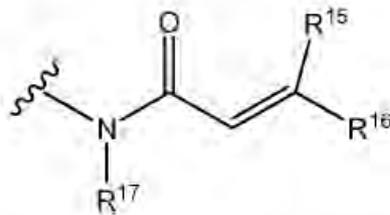
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que  $m$  es 0, que tiene la fórmula (IIIc):



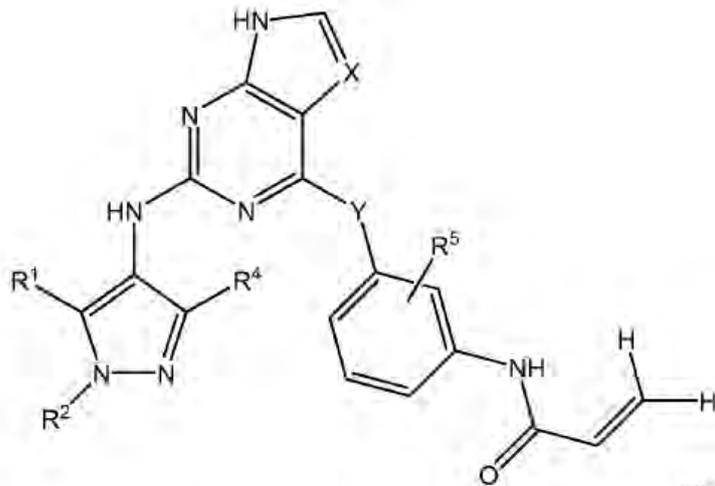
(III d)

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (III d), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es flúor.

5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III d), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



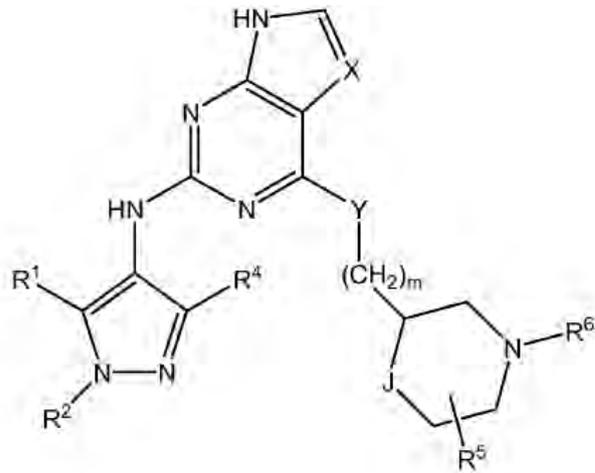
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que m es 0, que tiene la fórmula (III e):



(III e)

10 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es flúor.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), que tiene la fórmula (III f):

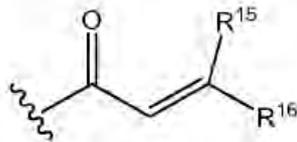


(III f)

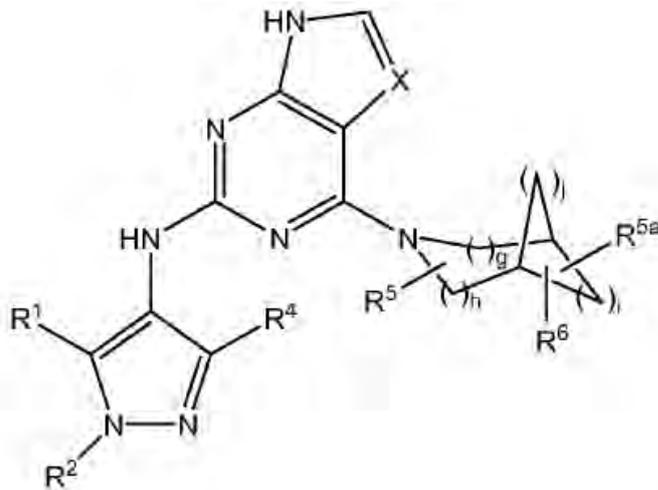
en la que

J es CH<sub>2</sub>, NR<sup>18</sup> u O, siempre que cuando J sea NR<sup>18</sup> u O, m no sea 0; y R<sup>18</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 5 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III f), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (III g):



(III g)

10

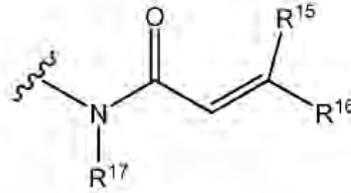
en la que

g es 0, 1 o 2;  
h es 0, 1 o 2;  
i es 1 o 2; y  
j es 0, 1 o 2.

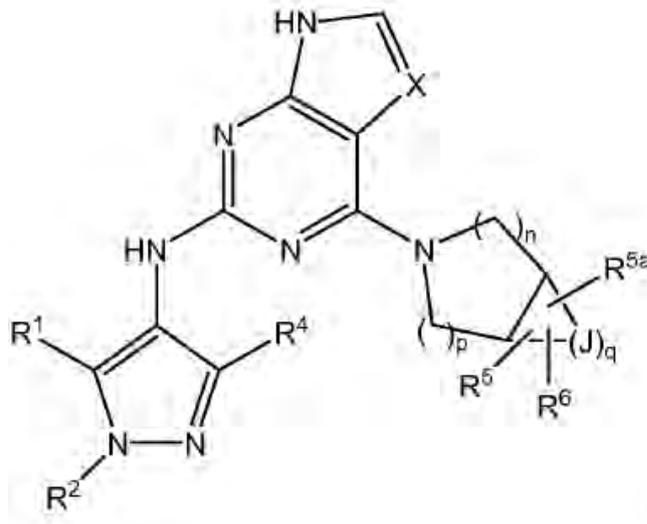
15

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III g), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^6$  es



5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene forma de la (IIIh):



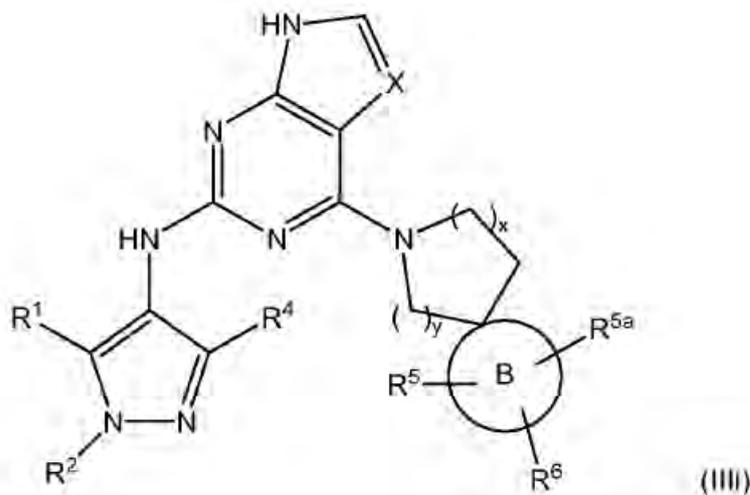
(IIIh)

en la que

10 cada J es, independientemente, CH o N, siempre que al menos un J sea CH y que, además, no más de un J sea N;  
 n es 0, 1 o 2;  
 p es 0, 1 o 2; y  
 c es 1, 2, 3 o 4.

15 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IIIh), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ , estando el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_3$ .

Otras realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (III), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (IIIi):



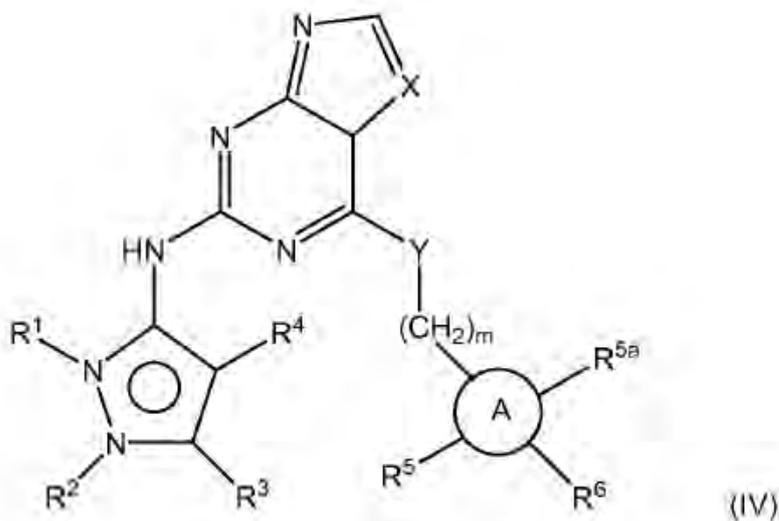
en la que

el anillo B es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros; y  
 x es 0, 1, 2 o 3; e  
 y es 0 o 1.

5

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (III), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxil, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxil o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV):



10

en la que:

X es N o CR<sup>7</sup>;

Y está ausente, o es O, S o NR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> está ausente, o es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15

R<sup>2</sup> está ausente, o es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>, y además en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

siempre que al menos uno de R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> esté ausente;

20

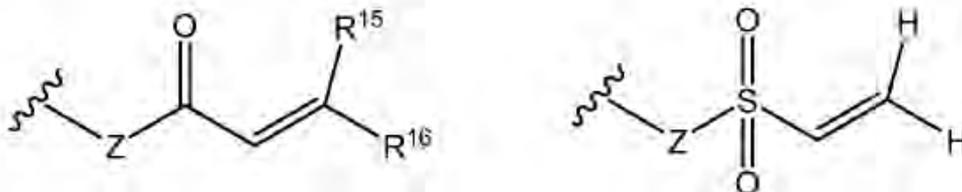
R<sup>3</sup> está ausente, o es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>3</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, ciano o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

el anillo A es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; R<sup>6</sup> es

5



Z está ausente cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> en el anillo A es un átomo de nitrógeno, y Z es -NR<sup>17</sup>- cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> del anillo A es un átomo de carbono;

10 R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y además pudiendo estar el heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 7 miembros, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20 cada R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

25 cada R<sup>14</sup> es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> está opcionalmente sustituido con -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>);

R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

m es 0, 1 o 2, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup>.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es O.

30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que Y es NR<sup>8</sup>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que X es CR<sup>7</sup> e Y es O.

35 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno o ciano.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno.

40 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es halógeno, y además en el que el halógeno es flúor.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es halógeno, y además en el que el halógeno es cloro.

45 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es ciano.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>7</sup> es heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que m es 0.

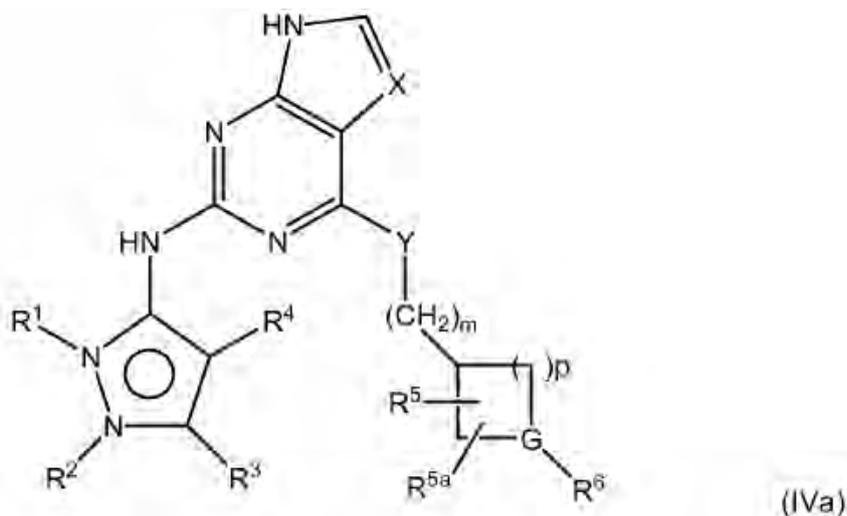
Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que m es 1.

5 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ , estando el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ .

15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ , estando el alquilo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo o cicloalquilo  $C_3-C_5$ ; y, en el que  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 3 a 7 de  $R^{13}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ .

20 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), que tiene la fórmula (IVa):



en la que

G es CH o N; y  
p es 1 o 2.

25 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que G es CH.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es N.

30 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 1.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que p es 2.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que G es CH y p es 1.

35 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que G es N y p es 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno,

independientemente, está ausente o es metilo.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_3$  o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

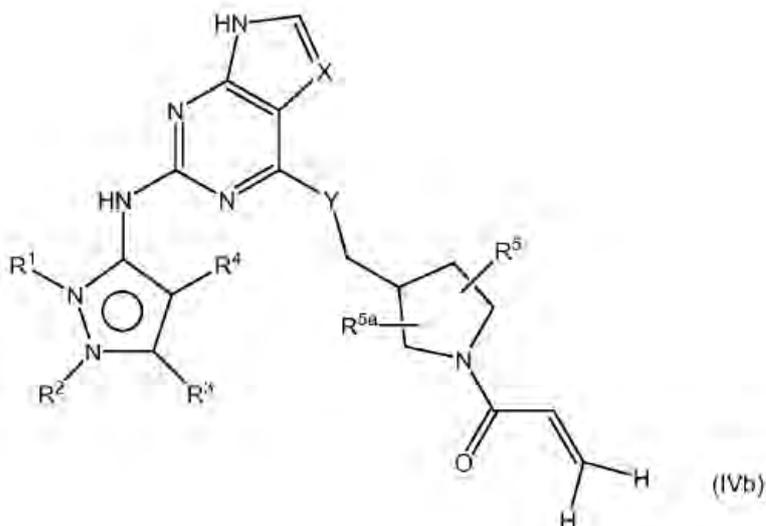
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

- 10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ ,  $-(CH_2)$ -trifluorometilo o ciclopropilo.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , ciclopropilo,  $-(CH_2)$ -trifluorometilo o  $-(CH_2)$ - $OCH_3$ .

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), en el que  $R^5$  es  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$  o  $-C(CH_3)_2OH$ .

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que m es 1, que tiene la fórmula (IVb):



- 20 Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es alquilo  $C_1-C_3$ , difluorometilo, trifluorometilo,  $-(CH_2)$ -trifluorometilo o ciclopropilo.

- 25 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_3$  o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , ciclopropilo,  $-(CH_2)$ - $OCH_3$  o  $-(CH_2)$ -trifluorometilo.

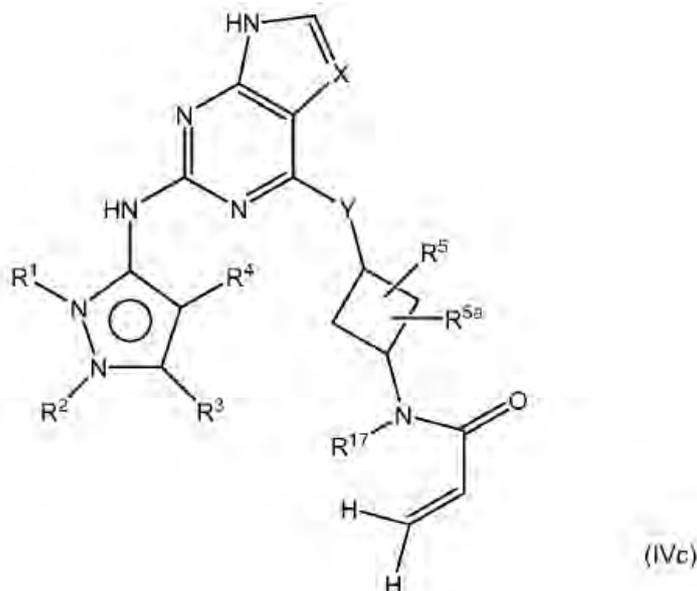
- 30 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es  $-CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$  o  $-C(CH_3)_2OH$ .

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVb), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  está ausente.

- 35 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las

realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que m es 0, que tiene la fórmula (IVc):



en la que

$R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es trifluorometilo, alquilo  $C_1-C_3$  o cicloalquilo  $C_3-C_5$ .

- 5 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  es metilo.

Más realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  es metilo.

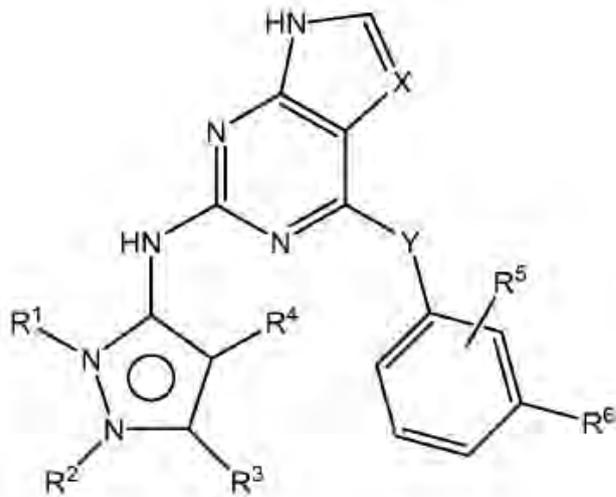
- 10 Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  están ausentes.

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{5a}$  está ausente.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es hidrógeno.

- 15 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVc), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^{17}$  es metilo.

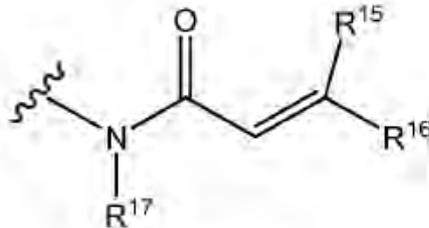
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que m es 0, que tiene la fórmula (IVd):



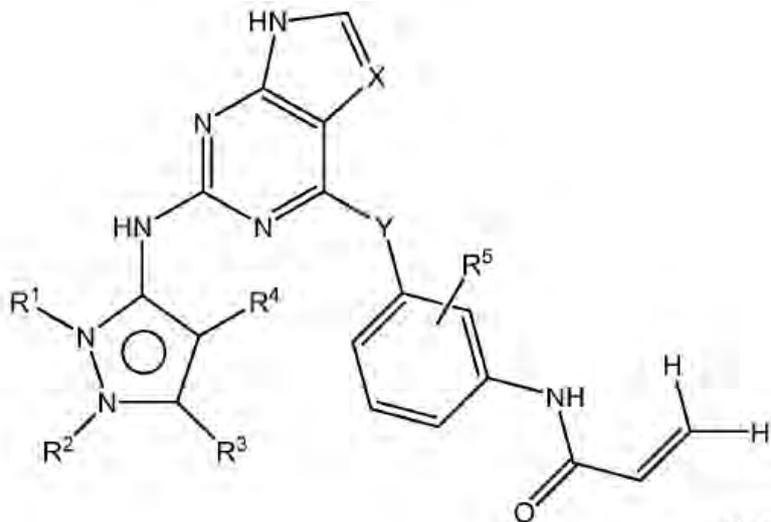
(IVd)

Realizaciones adicionales se refieren a un compuesto de fórmula (IVd), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es flúor.

5 Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVd), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



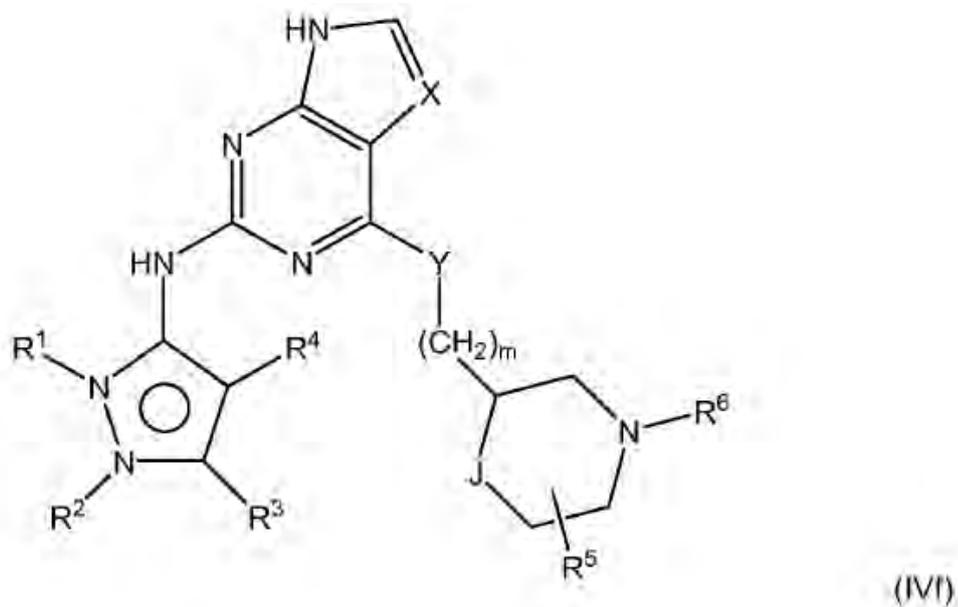
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que m es 0, que tiene la fórmula (IVe):



(IVe)

10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVe), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> es flúor.

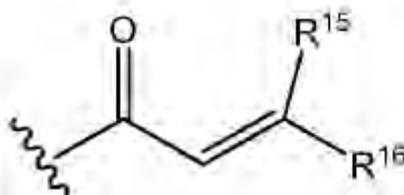
Algunas realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), que tiene la fórmula (IVf):



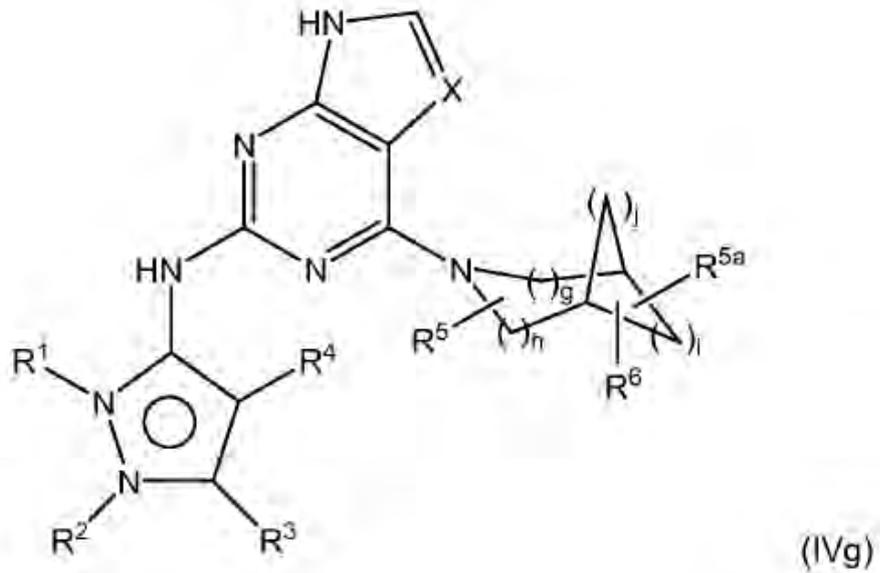
en la que

- 5 J es CH<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup> u O, siempre que cuando J sea NR<sup>10</sup> u O, m no sea 0; y R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Otras realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVf), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>6</sup> es



- 10 Otras realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (IVg):

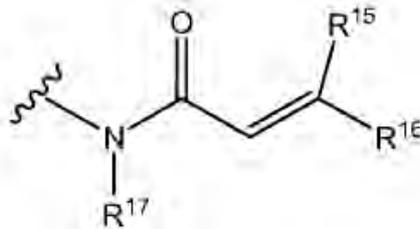


en la que

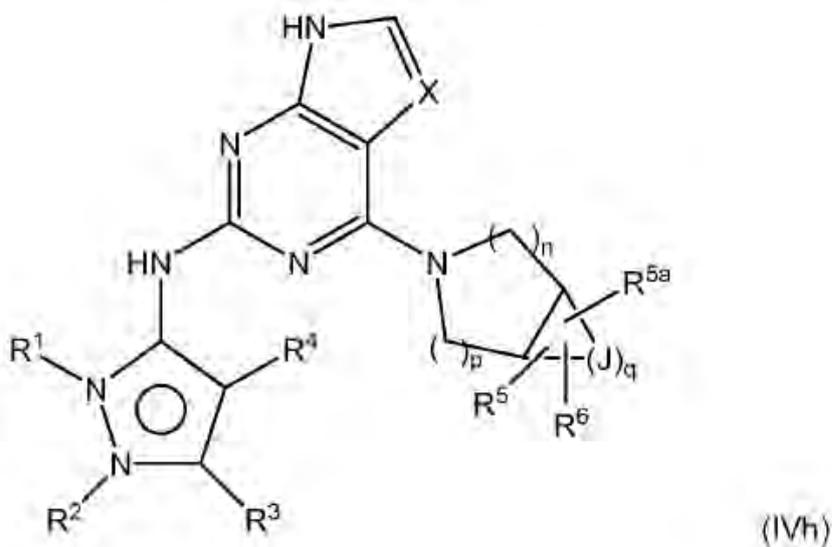
- 5 g es 0, 1 o 2;  
 h es 0, 1 o 2;  
 i es 1 o 2; y  
 j es 0, 1 o 2.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^5$  y  $R^{5a}$  cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ , en el que el alquilo  $C_1-C_3$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_3$ .

- 10 Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVg), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^6$  es



Otras realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (IVh):



en la que

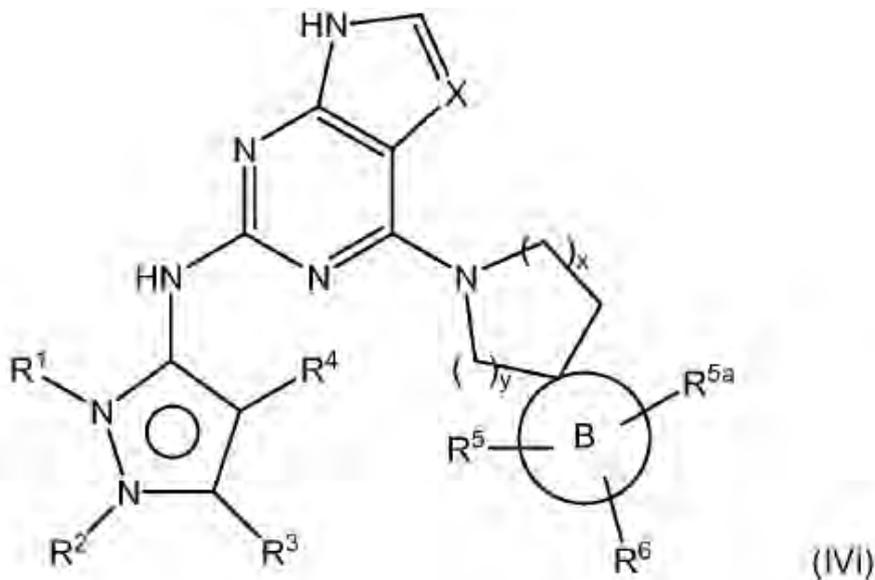
cada J es, independientemente, CH o N, siempre que al menos un J sea CH, y que, además, no más de un J sea N;

- 5 n es 0, 1 o 2;  
p es 0, 1 o 2; y  
c es 1, 2, 3 o 4.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVh), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

10

Otras realizaciones se refieren a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (IV), en el que Y está ausente y m es 0, que tiene la fórmula (IVi):



en la que

- 15 el anillo B es cicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros o un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros; y  
x es 0, 1, 2 o 3; e  
y es 0 o 1.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de fórmula (IVi), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es flúor, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

- 5 *N*-[3-({5-fluoro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
 1-[(3*S*,4*S*)-3-metil-4-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-metil-4-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 10 *N*-[*cis*-3-({5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
*N*-[*trans*-3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}amino)ciclobutil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-9*H*-purin-6-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-{{5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 15 1-[(3*R*,4*R*)-3-{{5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]-4-[(1*S*)-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
*N*-[(3*R*)-1-{{5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}piperidin-3-il]prop-2-enamida;  
*N*-[*trans*-3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;
- 20 *N*-metil-*N*-[*trans*-3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
*N*-[*trans*-3-{{5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 1-[[*trans*-3-etil-4-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 25 1-[[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]azetidín-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(2*R*)-2-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]morfolín-4-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(2*S*)-2-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]morfolín-4-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*S*,4*S*)-3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 30 4-[[3-[(3*R*)-1-acriloilpirrolidin-3-il]oxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo;  
*N*-[3-{{5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 35 *N*-[3-{{2-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1*H*-pirazol-3-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;
- 40 *N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
 1-[4-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]prop-2-en-1-ona;  
*N*-[3-{{2-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;
- 45 *N*-[3-{{2-[(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;
- 50 *N*-[3-{{5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
 4-[(1-acriloil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)oxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo;  
 1-[4-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 55 *N*-[3-{{2-[(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
 4-[[*trans*-1-acriloil-4-ciclopropilpirrolidin-3-il]metoxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo;
- 60 4-[[*trans*-1-acriloil-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo;  
*N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)metil]fenil]prop-2-enamida;  
 4-[[1-(etenilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina;  
*N*-[3-{{2-[(3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;
- N*-[3-{{2-[(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;  
*N*-[3-fluoro-5-{{2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida;

N-3-[(2-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino]-9H-purin-6-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 N-(3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 N-3-[(2-[[1-(2-idroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino]-9H-purin-6-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 5 N-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-9H-purin-6-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 N-[(*cis*)-3-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-9H-purin-6-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 N-[(*trans*)-3-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-9H-purin-6-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 N-3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 10 N-3-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 N-2-fluoro-3-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 N-3-[(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
 15 N-3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]-*N*-metilprop-2-enamida;  
 N-[(*trans*)-3-[(5-cloro-2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]-*N*-metilprop-2-enamida;  
 N-[(*trans*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 20 1-[(3*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]prop-2-en-1-ona;  
 25 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-2-[(2-etil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(2-[(3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-fluoro-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 N-[(*cis*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)-3-metilciclobutil]prop-2-enamida;  
 30 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-2-[(3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*aR*,6*aS*)-5-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]prop-2-en-1-ona;  
 35 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-idroxi-pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 40 1-[(3*R*,4*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 N-[(*trans*)-3-[(5-cloro-2-[(1-[(3-dimetilamino)-2-idroxi-propil]-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]-*N*-metilprop-2-enamida;  
 1-(2-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]dec-9-il]prop-2-en-1-ona;  
 45 N-[(1*S*,3*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil]prop-2-enamida;  
 4-[(3*R*)-1-acriloilpirrolidin-3-il]amino]-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo;  
 1-[(3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)azetid-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 50 N-[(*trans*)-3-[(5-cloro-2-[(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]-*N*-metilprop-2-enamida;  
 N-[(*trans*)-3-[(2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]-*N*-metilprop-2-enamida;  
 1-[(3*S*,4*R*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 55 1-[(*trans*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-fluoropirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*aS*,6*aS*)-5-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-3a-idroxi-hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]prop-2-en-1-ona;  
 60 1-[(3*R*,4*S*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-(difluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 N-metil-*N*-[(*trans*)-3-[(5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 1-[(3*R*,4*S*)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 65 1-[(5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il]-3a-metoxi-hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il]prop-2-en-1-ona

- N-metil-N-[*trans*-3-((2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-fluoro-pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 5 1-((3*S*,4*S*)-3-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-fluoro-pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 N-(*trans*-3-((5-cloro-2-(1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]-N-metilprop-2-enamida;  
 {4-((4-((3*R*,4*R*)-1-acrilolil-4-metoxipirrolidin-3-il)metoxi)-5-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)acetoneitrilo;  
 10 N-((3*R*)-1-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-N-metil-prop-2-enamida;  
 N-metil-N-[*trans*-3-((5-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 1-((3*R*)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 15 1-((3*S*)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 N-[*trans*-3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]-N-metilprop-2-enamida;  
 20 1-((3*aR*,6*aS*)-5-((5-cloro-2-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 25 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((1-(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((1-(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 30 N-(3-((2-((3-((2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)prop-2-enamida;  
 1-((3-((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 N-(2-fluoro-3-((2-((1-(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)prop-2-enamida;  
 35 N-(3-fluoro-5-((2-((1-(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)prop-2-enamida;  
 N-[*trans*-3-((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]-N-metilprop-2-enamida;  
 40 N-[*cis*-3-((2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 45 1-(2-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]dec-9-il)prop-2-en-1-ona;  
 N-[*trans*-3-((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclobutil]prop-2-enamida;  
 N-[*cis*-3-((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclobutil]prop-2-enamida;  
 50 {4-((4-((3*R*,4*R*)-1-acrilolil-4-metoxipirrolidin-3-il)metoxi)-5-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)acetoneitrilo;  
 N-[*trans*-3-((5-cloro-2-((1-(cianometil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]-N-metilprop-2-enamida; y  
 55 1-((3*R*,4*R*)-3-metoxi-4-((2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones adicionales, el compuesto se selecciona entre:

- 60 1-((3*R*,4*R*)-3-((5-cloro-2-((-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
 N-[3-((5-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil)prop-2-enamida;  
 N-[*trans*-3-((2-((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]-N-metilprop-2-enamida;

- 1-[(3*S*,4*R*)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 1-[(3*R*,4*S*)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
 5 *N*-metil-*N*-[*trans*-3-({2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil]prop-2-enamida;  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]metil]-4-fluoro-pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona; y  
 1-[(3*R*,4*R*)-3-metoxi-4-({2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunas realizaciones se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Más realizaciones se refieren a un procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad de una composición de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que sea eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo.

- 20 Otras realizaciones se refieren a un procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que sea eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo.

Realizaciones adicionales se refieren al procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo, siendo el crecimiento celular anómalo cáncer.

- 25 Otras realizaciones se refieren al procedimiento de tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer de meduloblastoma, cáncer de hígado, rhabdomiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral y adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- 30
- 35

Otras realizaciones se refieren al procedimiento de tratamiento del cáncer de pulmón, en el que el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

### **Descripción detallada de la invención**

- 40 En el presente documento, se pueden usar las siguientes abreviaturas: Ac (acetilo); APCI (ionización química a presión atómica); Boc (*tert*-butoxicarbonilo); Boc<sub>2</sub>O (di-*tert*-butil-dicarbonato); paladaciclo BrettPhos (cloro[2-(diciclohexilfosfin)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCM (diclorometano); Desoxo-Fluor® (bis(2-metoxietil)aminosulfurtrifluoruro); DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo); DIEA (diisopropiletilamina); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DPPA (difetil-fosforazidato); eq (equivalentes); Et (etilo); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); Et<sub>2</sub>O (éter dietílico); FBS (suero bovino fetal); HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HMDS (bis(trimetilsilil)amina, que también se conoce como hexametildisilazano o hexametildisiloxano); HOAc (ácido acético); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); iPr (isopropilo); iPrMgCl (cloruro de isopropilmagnesio); iPrOH (alcohol isopropílico); KHMDS (bis(trimetilsilil)amida de potasio); LAH (hidruro de litio y aluminio); EMCL (espectrometría de masas para cromatografía líquida); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); Me (metilo); MeOH (metanol); MeCN (acetónitrilo); N (normal); N/A (no disponible); NaHMDS (bis(trimetilsilil)amida de sodio); N/D (no determinado); NIS (*N*-yodosuccinimida); NMM (*N*-metilmorfolina); RMN (resonancia magnética nuclear); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)); GP (grupo protector); Ph (fenilo); Ph(OAc)<sub>2</sub> (diacetato de yodobenceno); kPa (kilopascales); Fr (factor de retención); RPMI (Roswell Park Memorial Institute); TA (temperatura ambiente); sat. (saturada); SCX (intercambio catiónico fuerte); SEM (2-(trimetilsilil)etoximetilo); SEM-Cl (cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo); CFS (cromatografía de fluidos supercríticos); TBAF (fluoruro de tetrabutillammonio); TBDPS (*tert*-butildifenilsililo); TBS (*tert*-butildimetilsililo); *t*-BuXPhos paladaciclo (cloro[2-(di-*tert*-butilfosfino)-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)); TFA (trifluoroacetato); THF
- 45
- 50
- 55

(tetrahidrofurano); CCF (cromatografía en capa fina); tolueno (metilbenceno); tosilo (*p*-toluenosulfonilo); y Xantphos (4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno).

5 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o fluoro, cloro, bromo o yodo. Además, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I. En el presente documento, se entiende que los términos flúor, fluoro y F, por ejemplo, son equivalentes.

10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes saturados que contienen, en ciertas realizaciones, de uno a seis, o de uno a tres átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluye en su definición los términos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, (*R*)-2-metilbutilo, (*S*)-2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilpropilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo y similares.

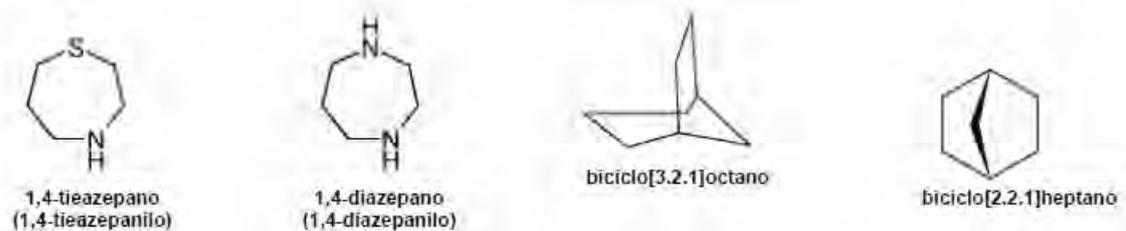
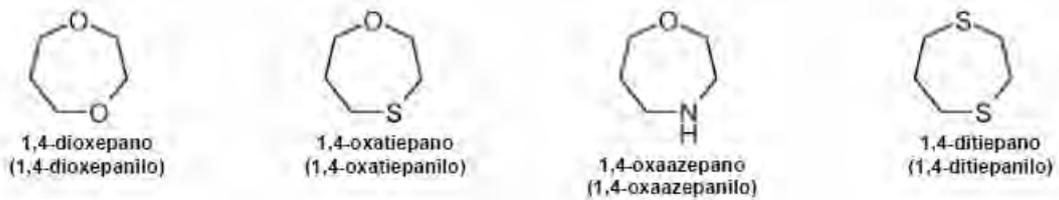
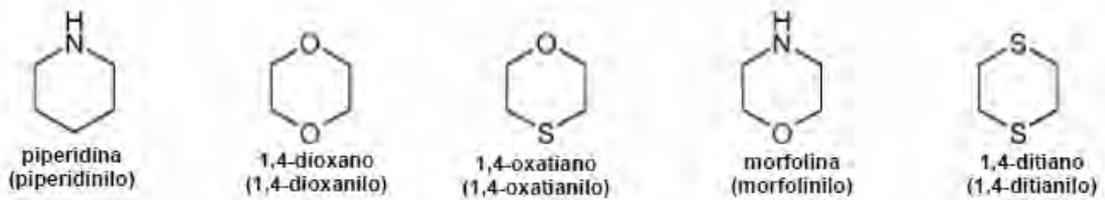
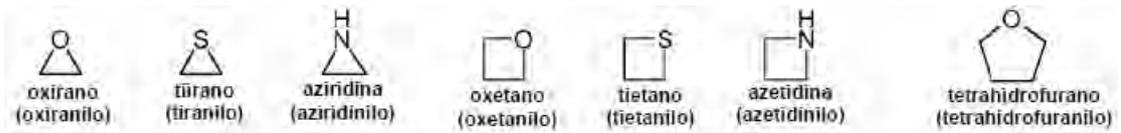
15 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes saturados que contienen, en ciertas realizaciones, de dos a seis átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los radicales alqueno incluyen restos tanto lineales como ramificados. El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical alqueno que contiene de dos a seis átomos de carbono, que tiene restos lineales o ramificados. El doble enlace puede o no puede ser el punto de unión a otro grupo. Los grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, butenilo, pentenilo, 3-hexenilo y similares.

20 El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes saturados que contienen, en ciertas realizaciones, de dos a seis átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los radicales alquino incluyen restos tanto lineales como ramificados. El término "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", se refiere a un radical alquino que contiene de dos a seis átomos de carbono, que tiene restos lineales o ramificados. El triple enlace puede o no puede ser el punto de unión a otro grupo. Los grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, butinilo, pentinilo, 3-hexinilo, y similares.

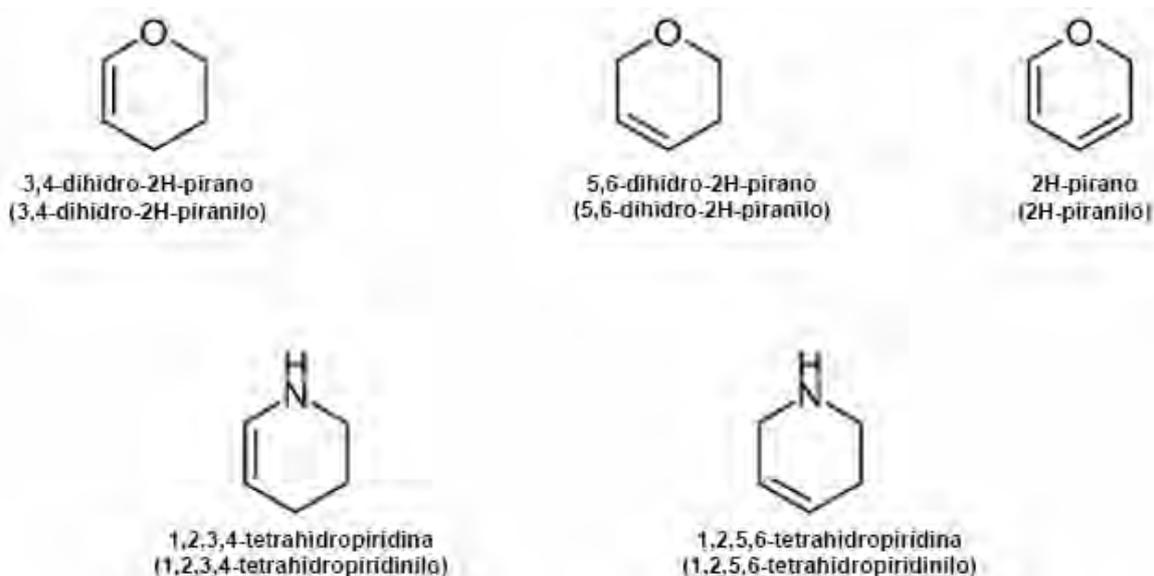
25 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo que está unido a un solo átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical alcoxi a una molécula es a través del átomo de oxígeno. Un radical alcoxi puede representarse como alquil-O-. El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un radical alcoxi que contiene de uno a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. Los grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, hexiloxi y similares.

30 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos, bicíclicos condensados o con puente o tricíclicos que contienen, en ciertas realizaciones, de tres a diez átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, un anillo de grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces. El término "cicloalquilo" también incluye grupos espirocicloalquilo, incluyendo sistemas de múltiples anillos unidos por un solo átomo. Los términos "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>" y "cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>" contienen de tres a diez, de tres a siete, de tres a cuatro, de tres a cinco y de cinco a siete átomos de carbono, respectivamente. Los grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, adamantilo y similares.

40 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de anillos monocíclicos, bicíclicos condensados o con puente, o tricíclicos o espirocíclicos, no aromáticos, que contiene, en ciertas realizaciones, un total de tres a diez átomos por anillo, en el que de uno a cuatro átomos del anillo son heteroátomos seleccionados, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el átomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado con uno o dos átomos de oxígeno, siendo el resto de átomos del anillo carbono, con la condición de que dichos sistemas de anillos pueden no contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes. El anillo heterocicloalquilo también puede estar sustituido por un grupo oxo (=O) en cualquier átomo de carbono disponible. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Además, dichos grupos pueden estar unidos al resto de los compuestos de realizaciones desveladas en el presente documento a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, si es posible. Los términos "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros" y "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" contienen de tres a diez, de tres a siete y de tres a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo saturados incluyen, pero sin limitación:



Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero sin limitación:



El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo aromático que contiene, en ciertas realizaciones, de cinco a diez átomos de carbono. El término "arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>" contiene de cinco a diez átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del ámbito del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos no aromáticos, tales como en un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de unión está en el anillo aromático.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico aromático que tiene un total de 5 a 12 átomos en su anillo y que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de oxígeno adyacentes ni dos átomos de azufre adyacentes. Las expresiones "heteroarilo de 5 a 12 miembros" y "heteroarilo de 4 a 6 miembros" contienen de cinco a doce y de cuatro a seis átomos por anillo, respectivamente. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, furo[3,2-b]piridinilo, benzotiazolilo, benzofurazanilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pteridinilo.

También se incluye en el ámbito de la expresión "heteroarilo de 5 a 12 miembros", como se usa en el presente documento, heterociclos de nitrógeno insaturados benzo-condensados, que se refieren a un grupo heterocíclico en el que hay un anillo heteroaromático condensado a uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dicha afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como se acaba de definir "tratar".

Como se usa en el presente documento, una cantidad "eficaz" se refiere a una cantidad de una sustancia, agente, compuesto o composición que es una cantidad suficiente para reducir la gravedad de síntomas de la enfermedad, aumentar la frecuencia y duración períodos sin síntomas de la enfermedad o una prevención de la deficiencia o discapacidad debido a la enfermedad - ya sea como una sola dosis o de acuerdo con una pauta de múltiples dosis, solo o en combinación con otros agentes o sustancias. Un experto habitual en la materia sería capaz de determinar dichas cantidades basándose en factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición en particular o vía de administración seleccionada. El sujeto puede ser un mamífero humano o no humano (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden inferior).

Las realizaciones desveladas en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que

se pueden incorporar en los compuestos de las realizaciones desveladas en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de las presentes realizaciones. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones desveladas en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de sustratos y/o fármacos. Los isótopos tritados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, al aumento de la semivida *in vivo* o a menores requisitos de dosis y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones desveladas en el presente documento se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos desvelados en los siguientes esquemas y/o en los ejemplos y las preparaciones, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo no marcado isotópicamente.

Algunas realizaciones se refieren a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las sales de adición de ácido y de adición de base de los mismos.

Algunas realizaciones también se refieren a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido adecuadas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, sales de acetato, citrato ácido, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bitartrato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, *p*-toluenosulfonato, tosilato, trifluoroacetato y xinofato.

Realizaciones adicionales se refieren a sales de adición de base de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de bases adecuadas se incluyen las de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y sales de cinc.

Los compuestos descritos en el presente documento que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos descritos en el presente documento son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)]. Los compuestos descritos en el presente documento que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de los compuestos descritos en el presente documento que son de naturaleza ácida son las que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin limitación, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina hidrosolubles tales como *N*-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de dichos isómeros. Aunque se incluyen todos los estereoisómeros dentro del ámbito de las presentes reivindicaciones, un experto en la materia reconocerá que se pueden preferir estereoisómeros particulares.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas se incluyen dentro del ámbito de las presentes realizaciones. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, por lo general, predomina un tautómero. Aunque se puede describir un tautómero, las presentes realizaciones incluyen todos los

tautómeros de los presentes compuestos.

Las presentes realizaciones también incluyen atropisómeros de los compuestos descritos en el presente documento. Los atropisómeros se refieren a compuestos que se pueden separar en isómeros rotacionalmente restringidos.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

- 5 Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos de preparación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento son conocidos para un experto en la materia.

10 El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto descrito en el presente documento y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Por consiguiente, algunas realizaciones se refieren a los hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento.

15 Los compuestos descritos en el presente documento que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica (tautomería). Esto puede adoptar la forma de tautomería de protones en los compuestos descritos en el presente documento que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

20 Se incluyen dentro del ámbito de las presentes realizaciones todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

25 Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

30 Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

35 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que un compuesto descrito en el presente documento contiene un resto ácido o básico, una base o un ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y convertirse uno o ambos diastereoisómeros en el/los enantiómero/s puro/s correspondiente/s por medios bien conocidos para un experto.

40 "Crecimiento celular anómalo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de la tirosina quinasa; (3) cualquier tumor que prolifera por tirosina quinasa receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación de serina/treonina quinasa aberrante.

45 Otras realizaciones se refieren a procedimientos de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. Realizaciones adicionales se refieren a un procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que sea eficaz para tratar el crecimiento celular anómalo.

En otras realizaciones, el crecimiento celular anómalo es cáncer.

50 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer intestinal

5 delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

10 Realizaciones adicionales se refieren a procedimientos de tratamiento de tumores sólidos de cáncer en un mamífero. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de tumores sólidos de cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que sea eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido canceroso.

En otras realizaciones, el tumor sólido canceroso es cáncer de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, páncreas, ovario, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular o de vejiga.

15 Otras realizaciones se refieren a procedimientos de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

20 Más realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Realizaciones adicionales se refieren a un procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo. En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una realización, el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que sea eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido canceroso. En una realización preferida, el tumor sólido es de cáncer de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, páncreas, ovario, piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular y vejiga.

40 En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitación, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

45 Algunas realizaciones se refieren a un procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

50 Realizaciones adicionales se refieren a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene,

cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitación, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Otras realizaciones se refieren a un procedimiento de tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos. Algunas realizaciones contemplan una composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anómalo, composición que incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

Otras realizaciones más se refieren a un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado con la angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, como se ha definido anteriormente, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que sea eficaz en el tratamiento de dicho trastorno en combinación con uno o más agentes antitumorales mencionados anteriormente. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de presunta histoplasmosis ocular y neovascularización retinal por retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de malignidad, hipercalcemia de tumores metastásicos de huesos y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides; reestenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas incluyendo las asociadas con patógenos microbianos seleccionados entre adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* sp., *Bordetella pertussis* y estreptococos del grupo A.

Algunas realizaciones se refieren a un procedimiento de (y a una composición farmacéutica de) tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, que inhiben los medios mediante los cuales las moléculas reguladoras rigen los procesos fundamentales de crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia comunicada dentro de la célula), y agentes antiproliferativos, cantidades que, en conjunto, son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

Los agentes antiangiogénicos, tales como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II) se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento en los procedimientos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib) y Arcoxia (etoricoxib). Los ejemplos de inhibidores de las metaloproteinasas de matriz útiles se describen en el documento WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), el documento WO 96/27583 50 (publicado el 7 de marzo de 1996), la solicitud de patente europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicado el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicado el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 34 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), la solicitud internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente británica n.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de EE.UU. n.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos n.º 5.863.949 (emitida el 6 de enero de 1999), patente de Estados Unidos n.º 5.861.510 (emitida el 19 de enero de 1999) y la publicación de patente europea 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997).

Los inhibidores de MMP-2 y de MMP-9 preferidos son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferentemente, son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto al resto de metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-

11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en combinación con los compuestos descritos en el presente documento son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, y los siguientes compuestos:

- 5 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;  
 hidroxamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 hidroxamida de ácido (2*R*,3*R*)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidin-2-  
 carboxílico;  
 hidroxamida de ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;  
 10 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;  
 hidroxamida de ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carboxílico;  
 hidroxamida de ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico;  
 hidroxamida de ácido (2*R*,3*R*)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-  
 carboxílico;  
 15 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;  
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico;  
 hidroxamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;  
 hidroxamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-  
 carboxílico; y  
 hidroxamida de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico;  
 20 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo, sunitinib y axitinib, también se pueden combinar con un compuesto descrito en el presente documento. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), la solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), el documento WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), el documento WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), la patente de Estados Unidos n.º 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), el documento WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), la patente de Estados Unidos n.º 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), la patente de Estados Unidos n.º 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), la patente de Estados Unidos n.º 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), la patente de Estados Unidos n.º US 6.653.308 (expedida el 25 de noviembre de 2003), el documento WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), el documento WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), el documento WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), el documento WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), el documento WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); Avastin, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome pic) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), se pueden administrar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen herceptina, 2C4 y pertuzumab. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), el documento WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), la patente de Estados Unidos n.º 5.587.458 (emitida el 24 de diciembre de 1996) y la patente de Estados Unidos n.º 5.877.305 (emitida el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en las realizaciones descritas en el presente documento también se describen en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/117346, presentada el 27 de enero de 1999. Otros inhibidores del receptor ErbB2 incluyen TAK-165 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

50 También se ha demostrado que otros diversos compuestos, tales como los derivados de estireno, poseen propiedades inhibitorias de la tirosina quinasa, y algunos de los inhibidores de tirosina quinasa han sido identificados como inhibidores del receptor erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patentes europeas, en concreto, EP 0 566 226 A1 (publicada el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicada el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicada el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicada el 25 de enero de 1995) y EP 0 520 722 A1 (publicada el 30 de diciembre de 1992), se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular, a derivados de quinazolina, como poseedores de propiedades contra el cáncer como resultado de sus propiedades inhibitorias de tirosina quinasa. También, la solicitud de patente mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992), se refiere a ciertos compuestos de arilo y heteroarilo bis-monocíclicos y bicíclicos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular anómala. Las solicitudes de patente mundial WO96/16960 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998) y WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos

bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles para el mismo fin. Otras solicitudes de patente que se refieren a compuestos anticancerosos son la solicitud de patente mundial WO00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000), el documento EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000) y el documento WO01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001).

5 Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se pueden administrar en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib, icotinib, afatinib y dacomitinib. Los inhibidores de anticuerpos monoclonales de EGFR, tales como cetuximab, también se pueden combinar con un compuesto de la presente invención.

10 Los inhibidores de c-Met se pueden administrar en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de c-Met incluyen crizotinib y ARQ-197. Los inhibidores de anticuerpo monoclonal de c-Met, tales como MetMab, también se pueden combinar con un compuesto de la presente invención.

15 Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar con los compuestos descritos en el presente documento incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores del receptor de tirosina quinasa PDGFR, incluyendo los compuestos desvelados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos desvelados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisional de Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 20 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000).

25 Un compuesto descrito en el presente documento también se puede usar con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer, incluyendo, pero sin limitación, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de farnesil proteína transferasa, por ejemplo, los inhibidores de farnesil proteína transferasa descritos en las referencias citadas en el apartado de "Antecedentes" anterior. Los anticuerpos de CTLA4 específicos que se pueden usar en las presentes realizaciones incluyen los descritos en la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/113 647 (presentada el 23 de diciembre de 1998).

30 Un compuesto descrito en el presente documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar una o más otras sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas, por ejemplo, entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, *cis*-platino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, capecitabina, citosina arabinósido e hidroxurea o, por ejemplo, uno de 35 los antimetabolitos preferidos desvelados en la solicitud de patente europea n.º 239362, tal como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamino]-2-tenoil)-*L*-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo, antiestrógenos tales como Nolvadex (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse solos o en combinación con uno o más de una variedad de agentes anticancerosos o agentes para el cuidado de apoyo. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar con agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en una camptotecina, HCl de irinotecán (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan), bevacizumab (Avastin), mesilato de imatinib (Gleevac), Erbitux, 45 gefitinib (Iressa), y combinaciones de los mismos. Algunas realizaciones también contemplan el uso de los compuestos descritos en el presente documento junto con la terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), citrato de tamoxifeno (Nolvadex), Trelstar y combinaciones de los mismos. Además, algunas realizaciones proporcionan un compuesto descrito en el presente documento solo o en combinación con uno o más productos de apoyo, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que consiste en Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend o combinaciones de los mismos. Dicho 50 tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

55 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales derivados de plantas, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica. A este respecto, a continuación, se presenta una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos descritos en el presente documento.

Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, *N*-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocouona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina,

AP-5280, apaziquone, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino que incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o satrplatino.

5 Los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilciticidina, arabinósido de citosina, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea n.º 239362 tal como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamino]-2-tenoil)-*L*-glutámico.

Los antibióticos incluyen, pero sin limitación: aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptoizocina, valrubicina o zinostatina.

15 Los agentes de terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara), o antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos.

20 Las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel.

Los agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxica incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, HCl de irinotecán (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimatacán, lurtotecano, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, tafluposida y topotecán, y combinaciones de los mismos.

30 Los agente inmunológicos incluyen interferones y otros numerosos agentes potenciadores del sistema inmune. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Otros agentes incluyen PF3512676, filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermina, teclucina, timalasina, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge.

35 Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos a que tengan actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen crestina, lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex.

40 Otros agentes contra el cáncer incluyen alitretinoína, ampligen, bexaroteno de atrasentán, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, TLK-286, Velcade, Tarceva o tretinoína.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengtide, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ucraína y Vitaxin.

45 Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino.

Los derivados de la camptotecina incluyen, pero sin limitación, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina y topotecán.

Los inhibidores de tirosina quinasa incluyen, por ejemplo, Iressa y SU5416.

50 Los anticuerpos incluyen, por ejemplo, Herceptin, Erbitux, Avastin y Rituximab.

Los interferones incluyen, por ejemplo, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1.

Los modificadores de respuesta biológica incluyen agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células

de tejido para dirigirlos a que tengan actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, creolina, lentinan, sizofiran, picibanil y ubenimex.

5 Otros agentes antitumorales incluyen, por ejemplo, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina y tretinoína. Además, los inhibidores de PI3K y los tratamientos contra el cáncer dirigidos a RAS se pueden combinar con los compuestos descritos en el presente documento.

Algunas realizaciones también se refieren a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o fórmula IV, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se define en el presente documento anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

10 Otras realizaciones se refieren a una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o fórmula IV, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se define anteriormente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

15 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, como es evidente, la dosis administrada variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria del compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o fórmula IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferentemente de 1 mg a 250 mg, más preferentemente de 10 mg a 100 mg.

Las presentes realizaciones también engloban composiciones de liberación sostenida.

20 La administración de los compuestos descritos en el presente documento (de aquí en adelante "compuesto/s activos") se puede efectuar mediante cualquier procedimiento que permita la liberación de los compuestos en el sitio de acción. Estos procedimientos incluyen las vías oral, intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal.

25 El compuesto activo se puede aplicar como una terapia única o puede implicar una o más otras sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas entre, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, *cis*-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos desvelados en la solicitud de patente europea n.º 239362 tal como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamin]-2-tenoil)-*L*-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo, antiestrógenos tales como Nolvadex® (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

35 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral en forma de comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de una pomada o crema, o para la administración rectal en forma de un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis exactas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto descrito en el presente documento como un principio activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ilustrativas incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden estar adecuadamente tamponadas, si se desea.

45 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así pues, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contengan diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco suelen ser útiles para formar comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos, para ello, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y dan ejemplos de los compuestos descritos en el presente documento, así como de los procedimientos de preparación de dichos compuestos. El

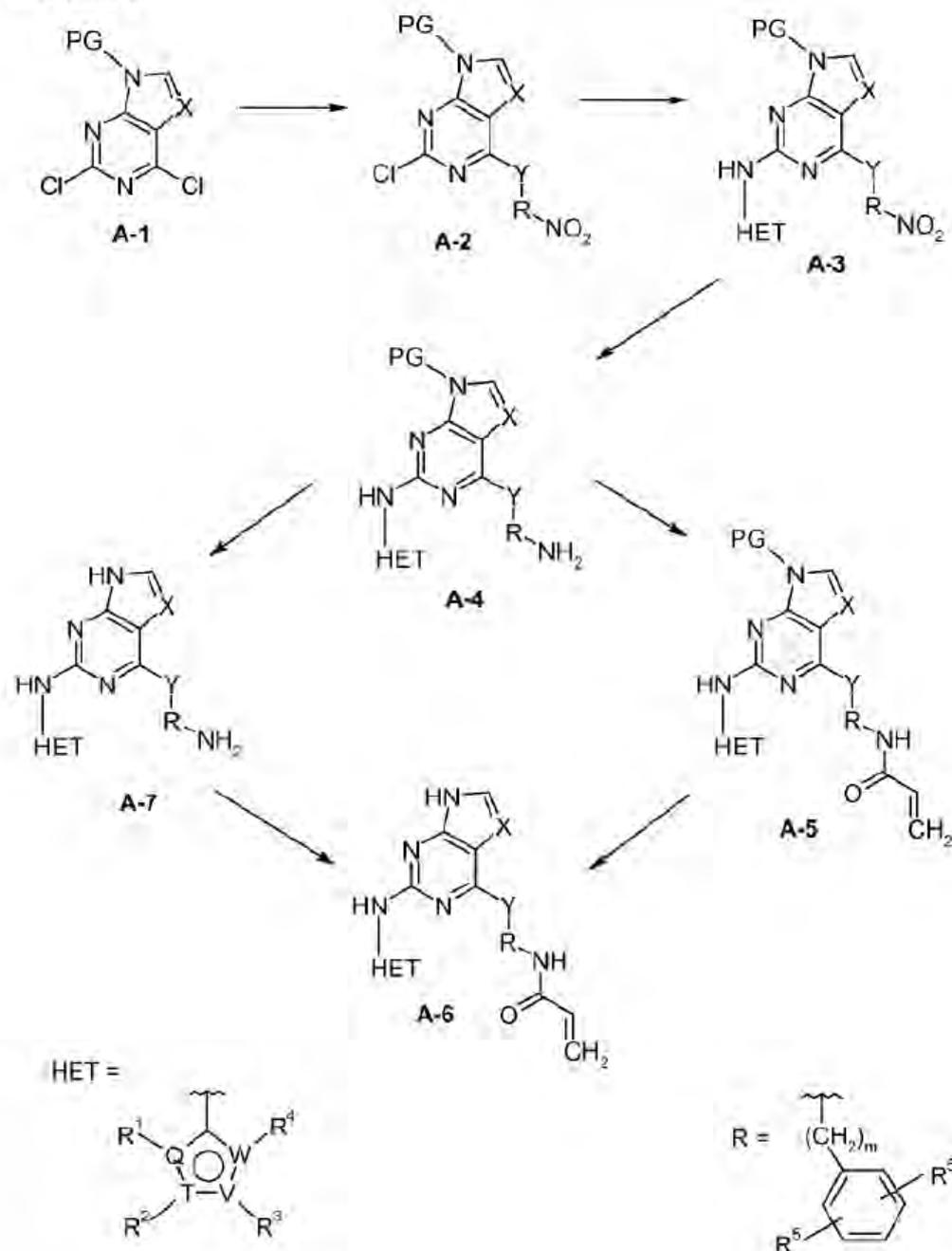
5 ámbito de las realizaciones descritas en el presente documento no se limita, en modo alguno, a los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros individuales/diastereómeros pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

10 En los ejemplos mostrados, en ocasiones, se aislaron formas de sal como consecuencia de los aditivos de la fase móvil durante la purificación cromatográfica basada en la HPLC. En estos casos, se aislaron sales tales como formiato, trifluoroacetato y acetato, y se ensayaron sin mayor procesamiento. Se reconocerá que un experto en la materia será capaz de producir la forma de base libre mediante metodología convencional (tal como el uso de columnas de intercambio iónico o realizando extracciones básicas sencillas usando una base acuosa suave).

15 En general, los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en las técnicas químicas, particularmente, a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Ciertos procedimientos de fabricación de los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan como características adicionales de las realizaciones, y se ilustran en los esquemas de reacción proporcionados a continuación y en el apartado experimental.

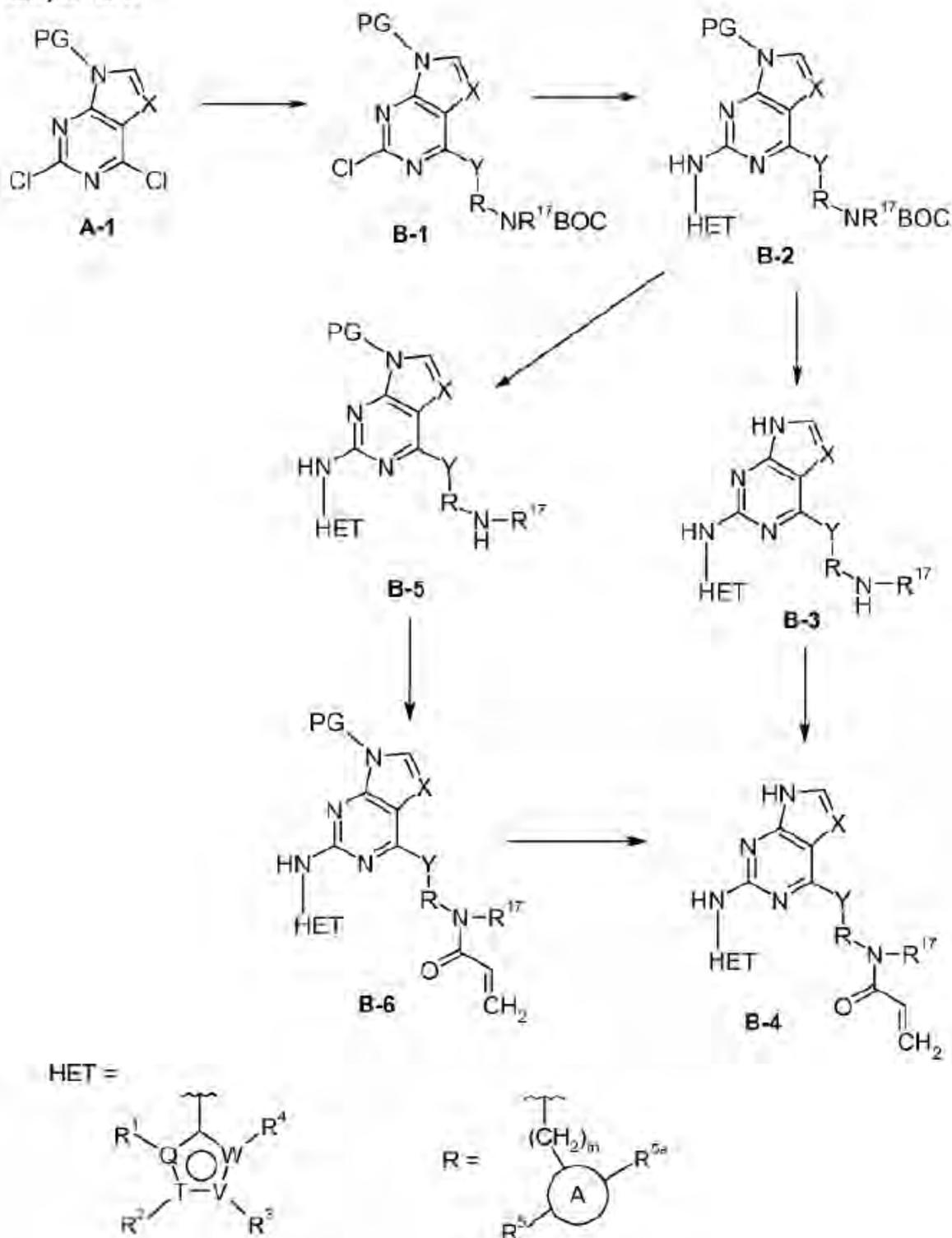
A menos que se indique lo contrario, las variables de los Esquemas A-J tienen los mismos significados definidos en el presente documento.

Esquema A:



Como se ilustra en el **Esquema A**, el núcleo **A-1**, que se protege adecuadamente en condiciones convencionales conocidas en la técnica, tales como usando un grupo protector SEM, se somete a desplazamiento de cloro selectivo con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores en presencia de una base adecuada {NaH, NaHMDS, KHMDS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o DIPEA, respectivamente}) en un disolvente adecuado (tal como iPrOH, MeCN, THF o DMF), proporcionando **A-2**. A continuación, se trata **A-2** en condiciones de aminación de Buchwald conocidas en la literatura con un amino-heterociclo, proporcionando **A-3**. La reducción de nitro en condiciones convencionales conocidas en la técnica produce anilina **A-4**, que se acila con cloruro de acrilóilo o se somete a la formación de amida usando un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como HATU) y un ácido carboxílico apropiado, dando **A-5**. La posterior desprotección en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona **A-6**. Como alternativa, la especie de anilina **A-4** primero se desprotege globalmente en **A-7** y, a continuación, se acila como se detalla anteriormente, proporcionando **A-6**.

Esquema B:

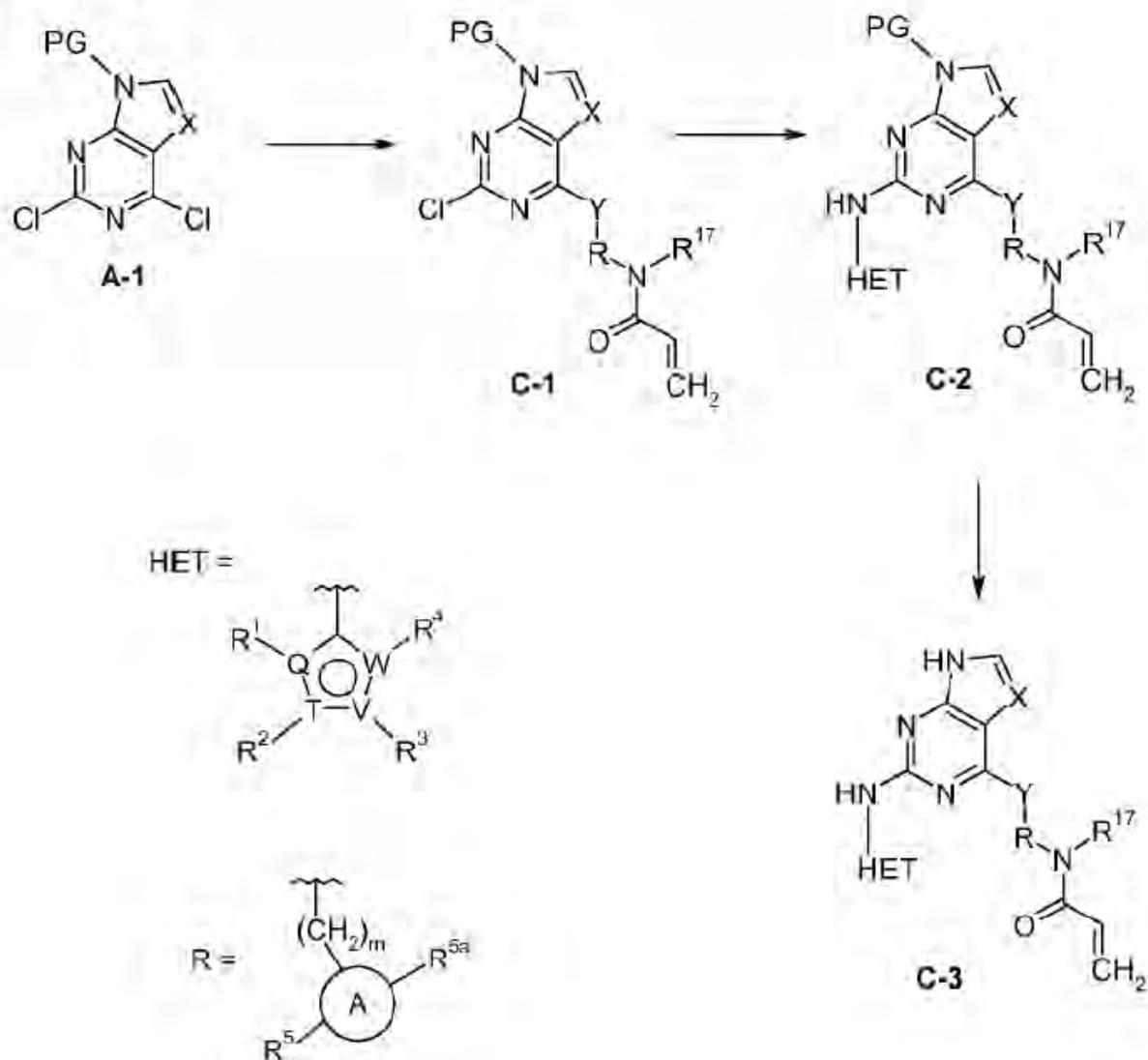


5 Como se ilustra en el **Esquema B**, el núcleo **A-1** adecuadamente protegido se trata con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores en presencia de una base adecuada {NaH, NaHMDS, KHMDS,  $K_2CO_3$  o DIPEA, respectivamente}) en un disolvente adecuado (tal como iPrOH, MeCN, THF o DMF), proporcionando el producto intermedio protegido **B-1**. La posterior aminación de Buchwald en condiciones conocidas en la literatura con un amino-heterociclo ofrece **B-2**, que se desprotege globalmente en condiciones convencionales conocidas en la técnica en **B-3**. La acilación proporciona **B-4**.

Como alternativa, la desprotección selectiva de **B-2** ofrece el producto intermedio adecuadamente protegido **B-5**, que se acila en **B-6**. La posterior eliminación del grupo protector produce **B-4**.

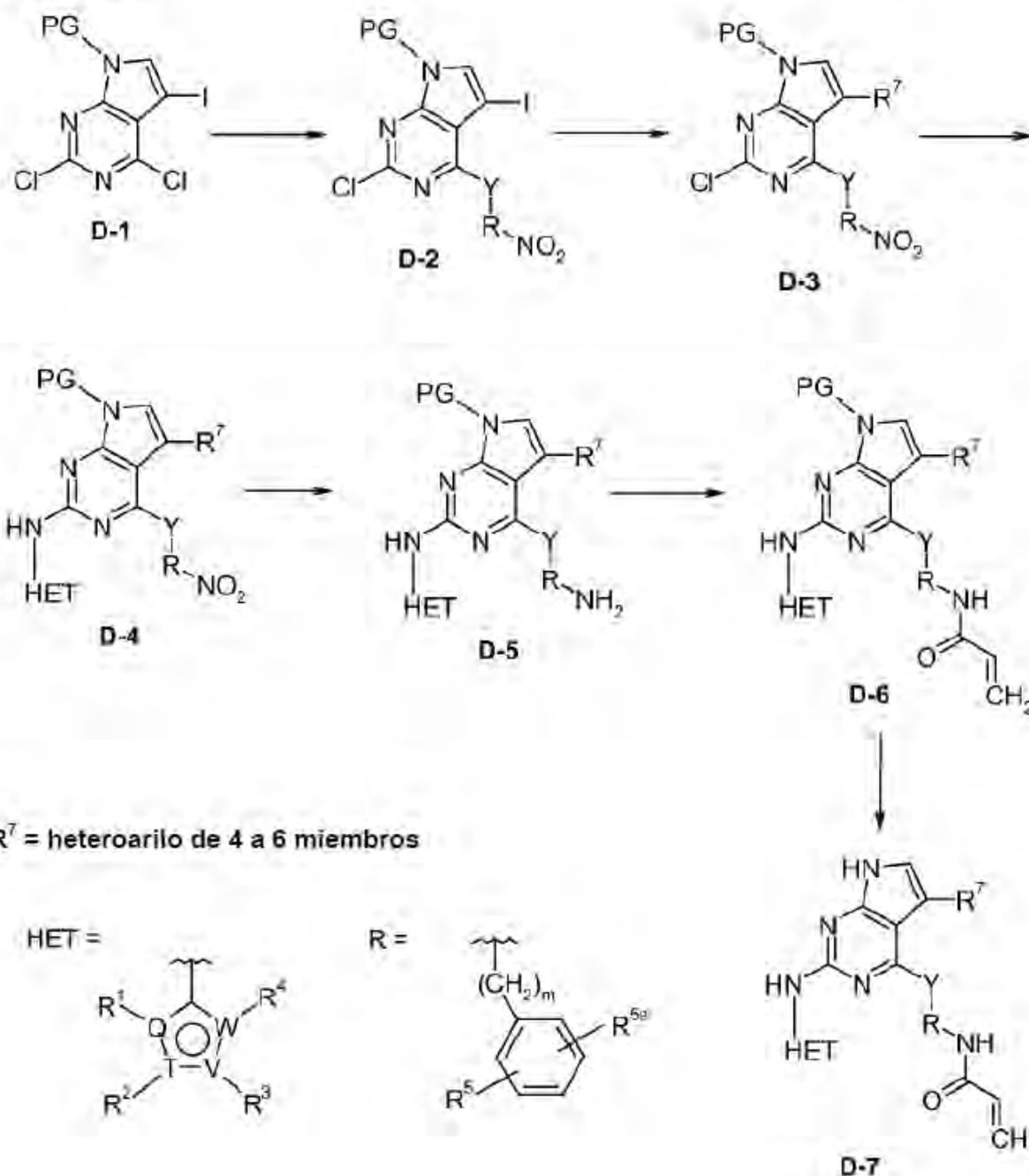
El Esquema B ilustra una metodología general para producir acrilamidas derivadas de amina primaria. El experto en la materia entenderá que esta metodología se puede utilizar para producir análogos de derivados de amina secundaria, en los que un átomo de nitrógeno del anillo A sirva como el punto de unión de la acrilamida.

Esquema C:



- 5 Como se ilustra en el **Esquema C**, el núcleo **A-1** adecuadamente protegido se trata con un alcóxido o fenóxido funcionalizado (usando derivados de alcohol o fenol precursores en presencia de una base adecuada {NaH o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, respectivamente}) en un disolvente adecuado (tal como DMF), proporcionando **C-1** intermedio. La aminación de Buchwald con un amino-heterociclo adecuado produce **C-2**, a lo que le sigue la desprotección en condiciones convencionales conocidas en la técnica, proporcionando **C-3**.
- 10 El Esquema C ilustra una metodología general para producir acrilamidas derivadas de amina primaria. El experto en la materia entenderá que esta metodología se puede utilizar para producir análogos de derivados de amina secundaria, en los que un átomo de nitrógeno del anillo A sirva como el punto de unión de la acrilamida.

## Esquema D:

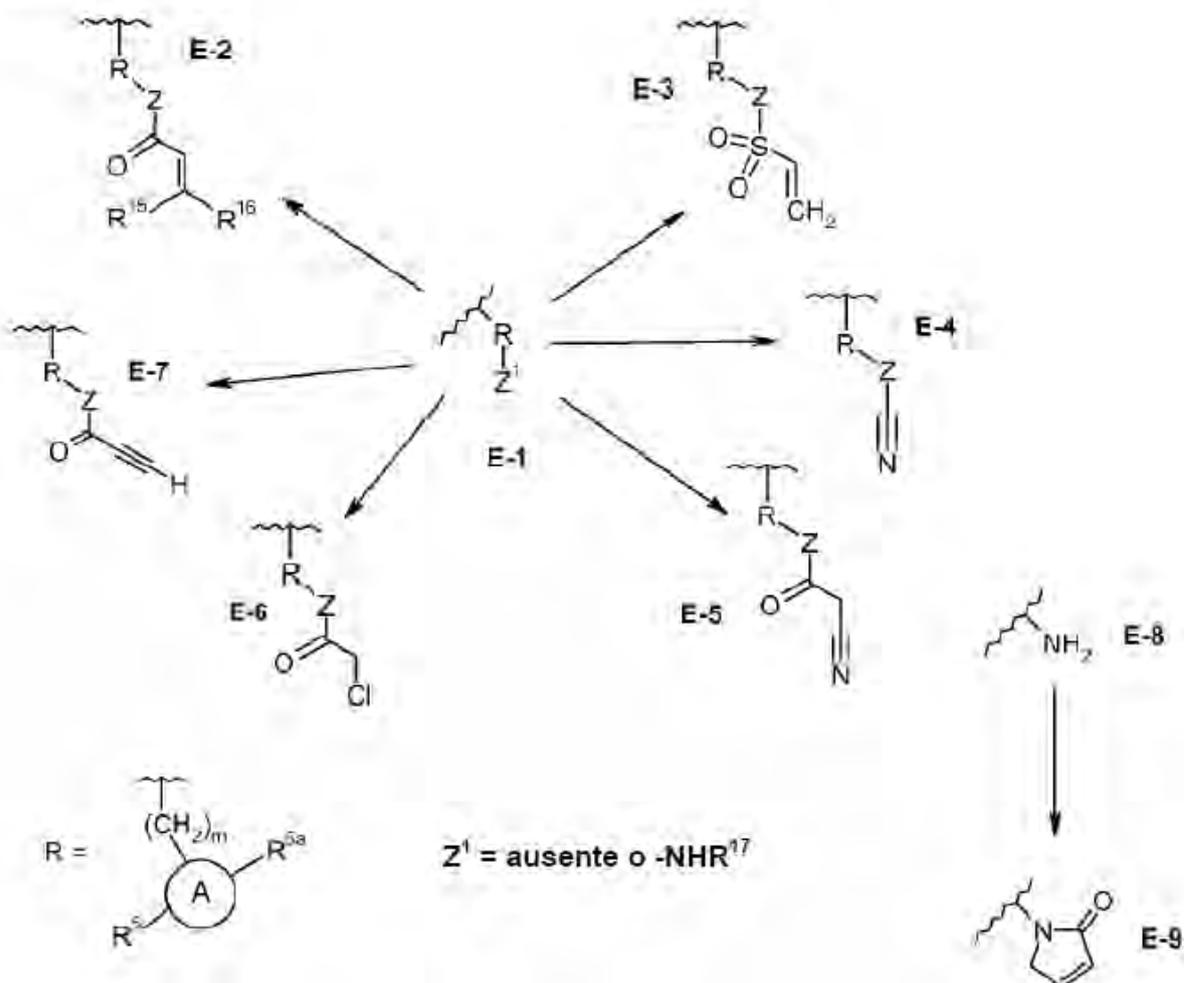


Como se ilustra en el **Esquema D**, el núcleo adecuadamente protegido **D-1** se somete a desplazamiento de cloro selectivo con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores en presencia de una base adecuada {NaH, NaHMDS, KHMDS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o DIPEA, respectivamente}) en un disolvente adecuado (tal como iPrOH, MeCN, THF o DMF), proporcionando **D-2**. Una reacción de acoplamiento heteroaromático (tal como una reacción de Suzuki con el boronato heterocíclico o ácido borónico necesario) en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona el producto acoplado **D-3**, que luego se trata en condiciones de aminación de Buchwald conocidas en la literatura con un amino-heterociclo, proporcionando **D-4**. La reducción de nitro en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona anilina **D-5**, que se acila con cloruro de acrilóilo, dando **D-6**. La posterior desprotección en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona **D-7**.

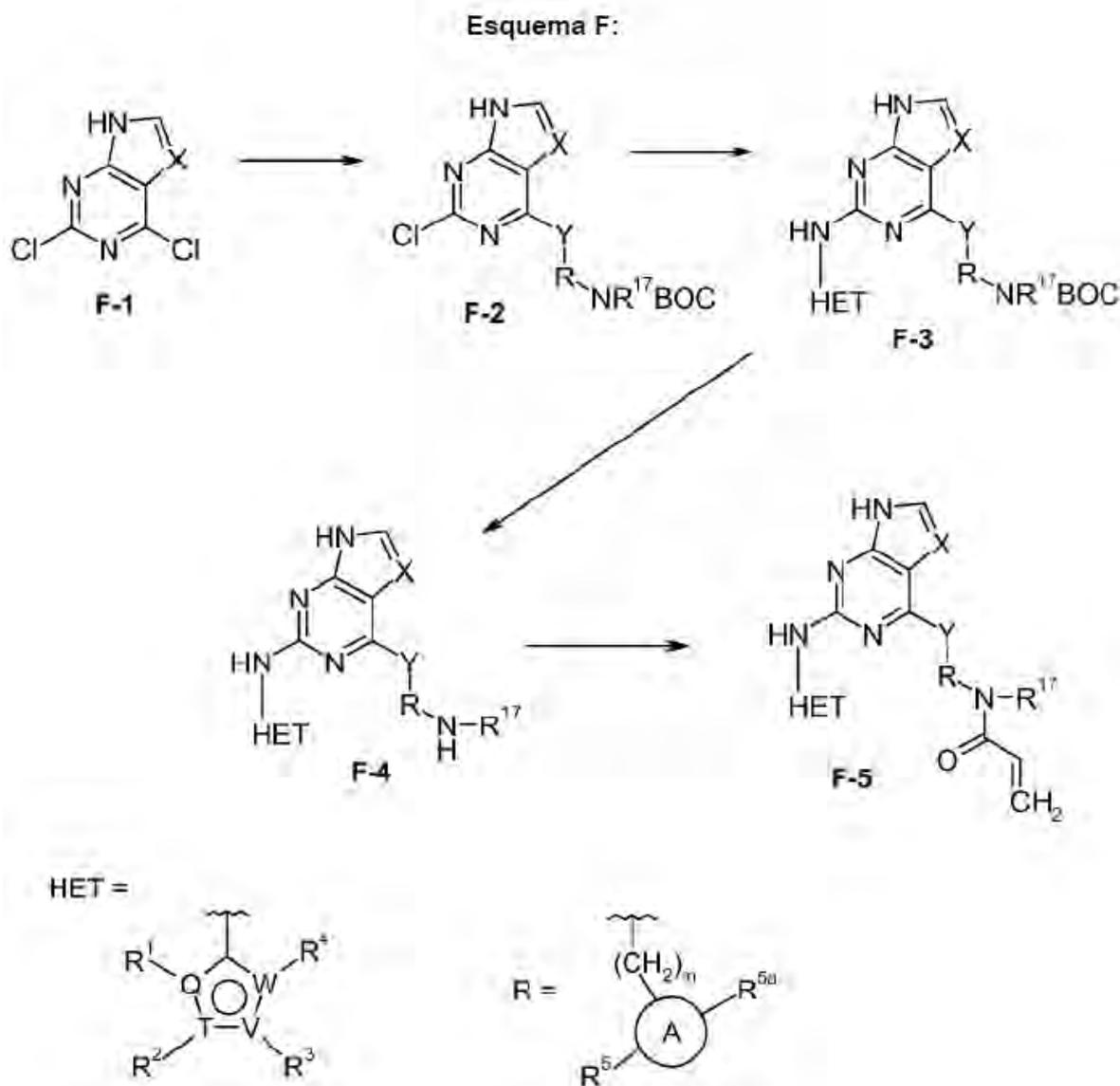
5

10

## Esquema E:



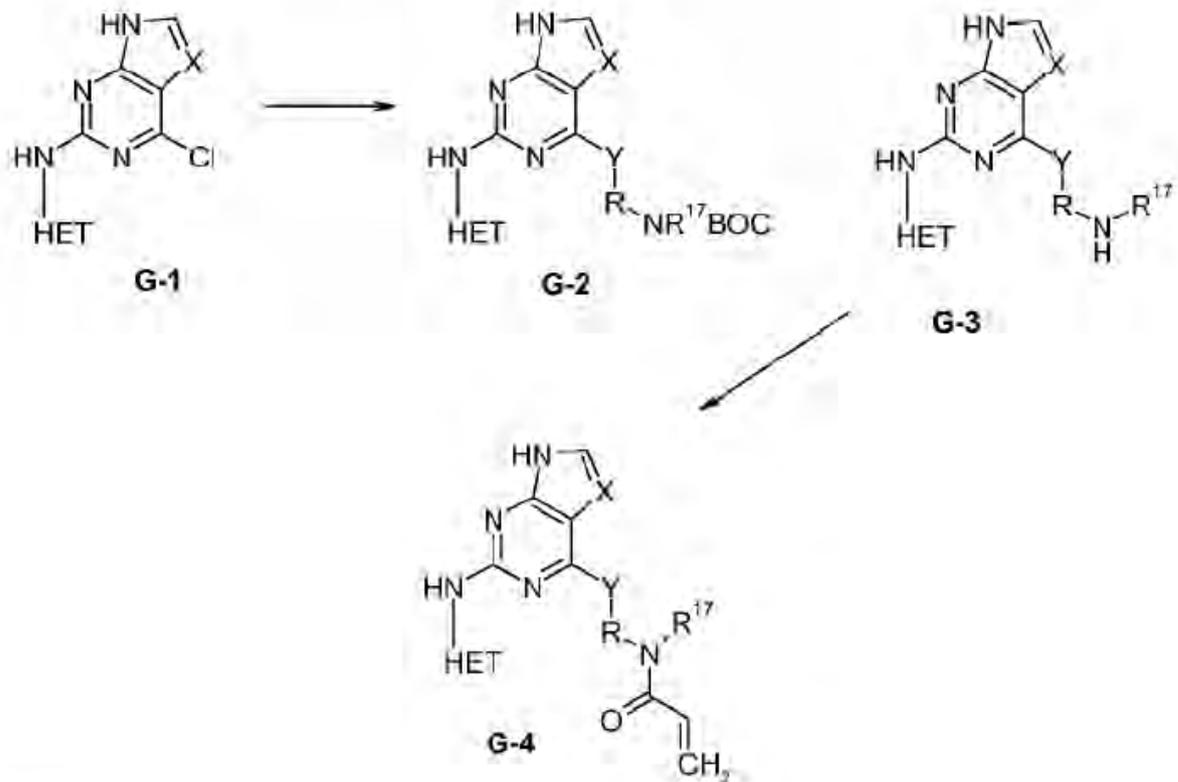
Los electrófilos de la presente invención se pueden sintetizar como se describe en el **Esquema E**. La amida **E-2** se prepara a través de la metodología de acilación, tal como acilación con cloruros de acilo en presencia de una base adecuada (tal como una base de Hunig o trietilamina). Como alternativa, la amida **E-2** se prepara a través de acoplamiento de amida con un ácido carboxílico adecuado en condiciones convencionales conocidas en la técnica, tales como HATU o DCC en presencia de una base adecuada tal como trietilamina. La sulfonamida **E-3** se sintetiza mediante la reacción de la amina o anilina **E-1** con cloruro de cloroetanosulfonilo en presencia de una base adecuada, proporcionando la sulfonamida insaturada **E-3** directamente (ver, por ejemplo, *Org Lett.*, 10 (14), 2951-2954, 2008). La reacción de la amina o anilina **E-1** con bromuro de cianógeno en presencia de una base proporciona la cianamida **E-4** (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 32 (8), 1754, 1989). El acoplamiento de la amina o anilina **E-1** con ácido cianoacético usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales (por ejemplo, HATU en presencia de base de Hunig) proporciona la cianoacetamida **E-5** (véase, por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(5), 1126-1129, 2006). La haloamida **E-6** se puede sintetizar mediante la reacción de la amina o anilina **E-1** con cloruro de cloroacetilo o cloruro de fluoroacetilo (véase, por ejemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(22), 5451-5466; 2004). Como alternativa, el acoplamiento de la amina o anilina **E-1** con un ácido carboxílico adecuado proporciona la haloamida **E-6** (véase *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(22), 6424-6428, 2009). La preparación del alquino **E-7** se realiza mediante el acoplamiento de amida de la amina o anilina **E-1** con un derivado de ácido propargílico en condiciones convencionales conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, *Tett. Letts.*, 48(36), 6397-6400, 2007). La lactama **E-9** se sintetiza a través de cierre de anillo por metátesis (véase, por ejemplo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(6), 1924-1927, 2010) o, como alternativa, a través de la condensación con 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano (véase, por ejemplo, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(4), 855-859, 2007).



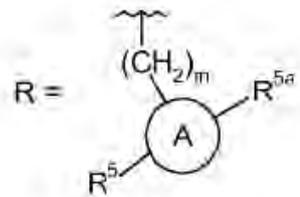
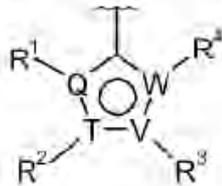
Como se ilustra en el **Esquema F**, el núcleo **F-1** se trata con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores en presencia de una base adecuada {*tert*-pentóxido de potasio, NaH, NaHMDS, KHMDS, carbonato de potasio o DIPEA}) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, *i*PrOH, THF o DMF), proporcionando el producto intermedio protegido **F-2**. La posterior aminación de Buchwald usando un paladacio preformado (véase Biscoe, M. R., y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 130:6686 (2008)) con un amino-heterociclo proporciona el producto intermedio acoplado **F-3**, que se desprotege en condiciones convencionales conocidas en la técnica en **F-4**. La acilación proporciona **F-5**.

El **Esquema F** ilustra una metodología general para producir acrilamidas derivadas de amina primaria. El experto en la materia entenderá que esta metodología se puede utilizar para producir análogos de derivados de amina secundaria, en los que un átomo de nitrógeno del anillo A sirva como el punto de unión de la acrilamida.

Esquema G:



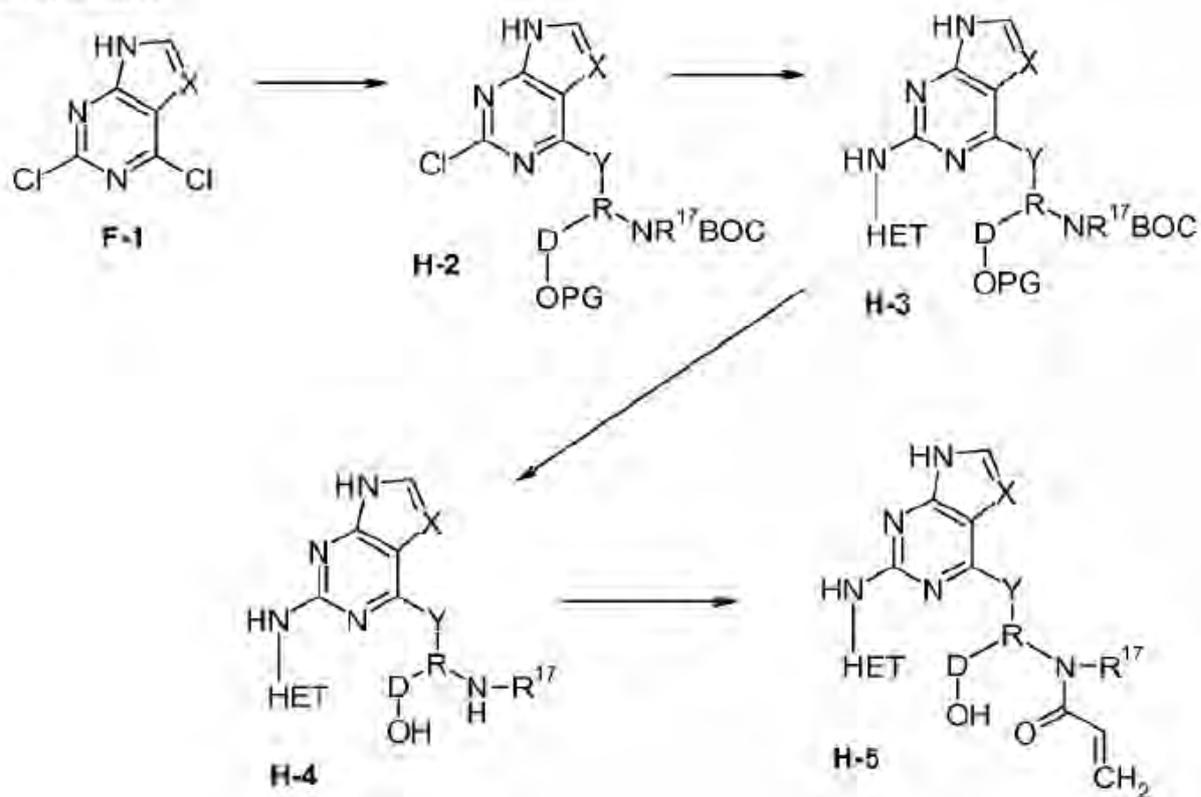
HET =



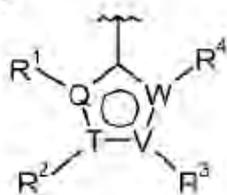
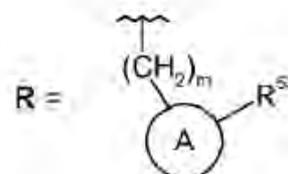
5 Como se ilustra en el **Esquema G**, el núcleo **G-1** se trata con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores en presencia de una base adecuada {*tert*-pentóxido de potasio, NaH, NaHMDS, KHMDS, carbonato de potasio o DIPEA}) en un disolvente adecuado (tal como DMSO, 1,4-dioxano, iPrOH, THF o DMF), proporcionando el producto intermedio protegido **G-2**. La posterior desprotección en condiciones convencionales conocidas en la técnica proporciona la amina **G-3**. La acilación proporciona **G-4**.

El **Esquema G** ilustra una metodología general para producir acrilamidas derivadas de amina primaria. El experto en la materia entenderá que esta metodología se puede utilizar para producir análogos de derivados de amina secundaria, en los que un átomo de nitrógeno del anillo A sirva como el punto de unión de la acrilamida.

## Esquema H:

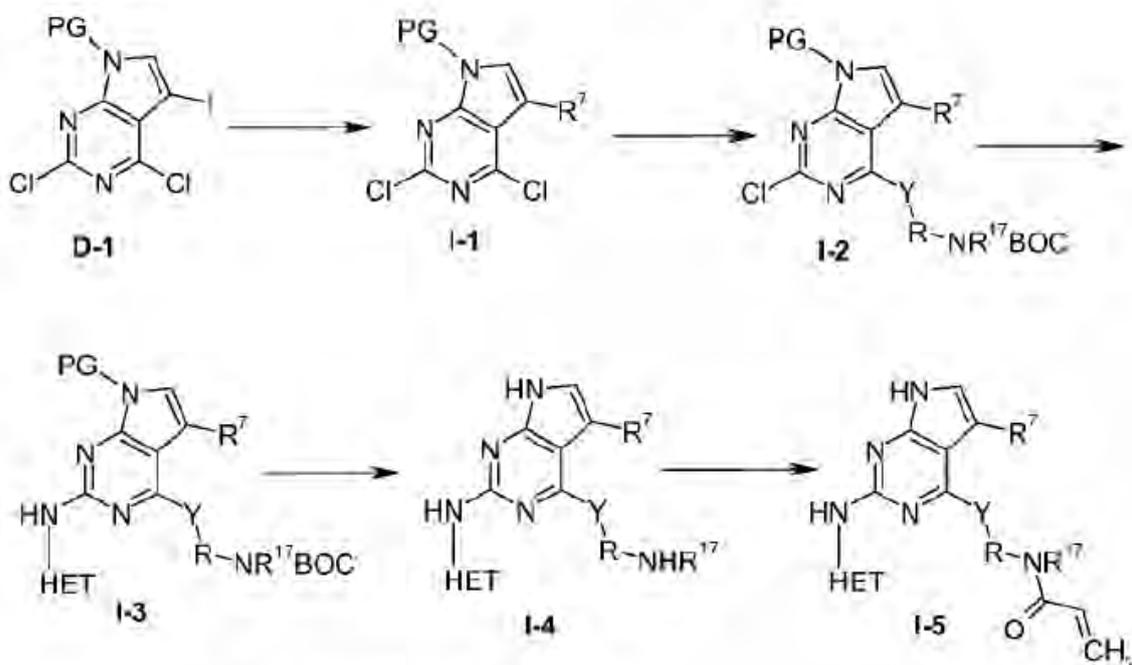


HET =

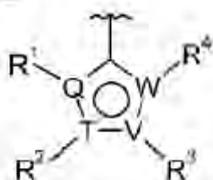
D = ausente o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

- 5 Como se ilustra en el **Esquema H**, el núcleo **F-1** se trata con un alcóxido fenólico o amina bis-protegido (es decir, un grupo hidroxilo colgante se protege con un grupo protector adecuado tal como TBS o TBDPS) (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores en presencia de una base adecuada {*tert*-pentóxido de potasio, NaH, NaHMDS, KHMDS, carbonato de potasio o DIPEA}) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, iPrOH, THF o DMF), proporcionando el producto intermedio protegido **H-2**. La posterior aminación de Buchwald usando un paladacilo preformado (véase Biscoe, M. R., y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 130:6686 (2008)) con un amino-heterociclo proporciona el producto intermedio acoplado **H-3**, que se desprotege bien global o secuencialmente en condiciones convencionales conocidas en la técnica en **H-4**. La acilación proporcionó **H-5**.

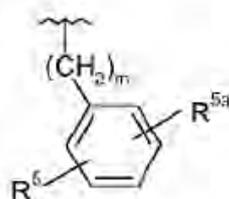
## Esquema I:



HET =



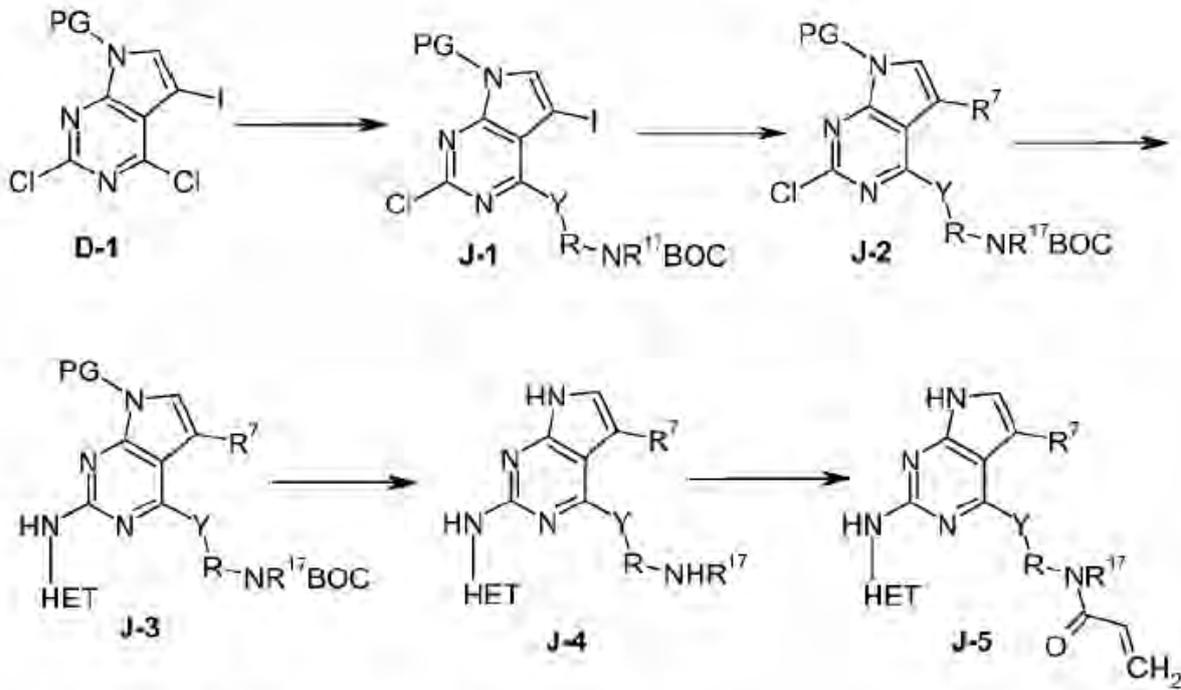
R =



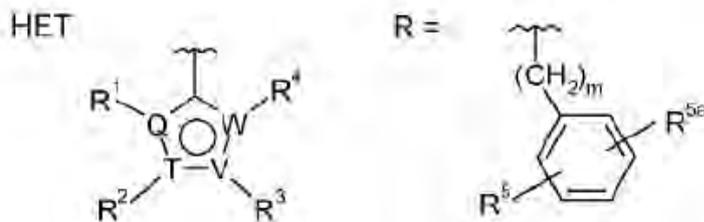
5 Como se ilustra en el **Esquema I**, el núcleo **D-1** adecuadamente protegido se somete a condiciones de acoplamiento de arilo de Suzuki o Negishi conocidas en la técnica con un ácido borónico apropiado (o éster) o zincato, respectivamente, proporcionando **I-1**. **I-1** se trata con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores, respectivamente, en presencia de una base adecuada {*tert*-pentóxido de potasio, NaH, NaHMDS, KHMDS, carbonato de potasio o DIPEA}) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, *i*PrOH, THF o DMF), proporcionando el producto intermedio protegido **I-2**. La posterior aminación de Buchwald en condiciones convencionales conocidas en la técnica con un amino-heterociclo proporciona el producto intermedio acoplado **I-3**, que luego se desprotege globalmente en condiciones convencionales conocidas en la técnica en **I-4**. La acilación proporciona el producto **I-5**.

10

**Esquema J:**

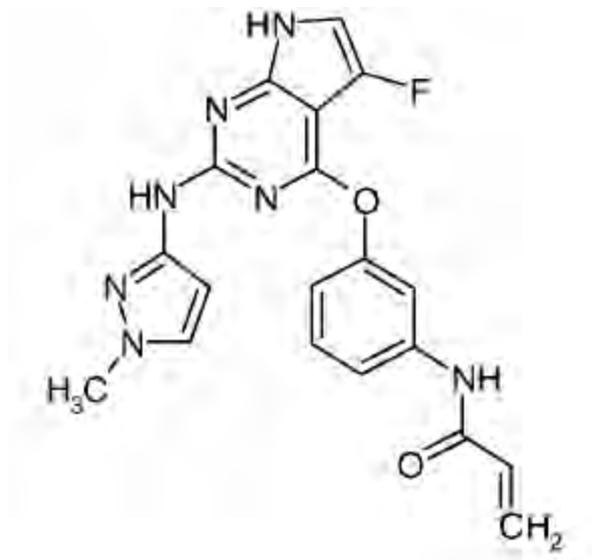
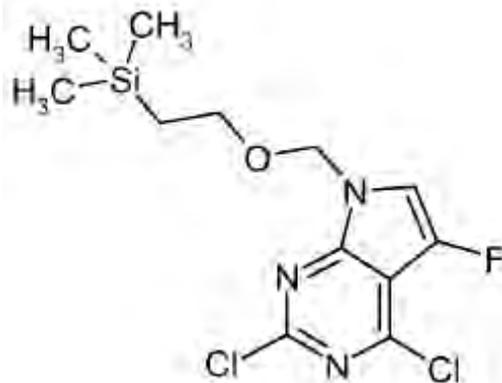


R<sup>7</sup> = heteroarilo de 4 a 6 miembros

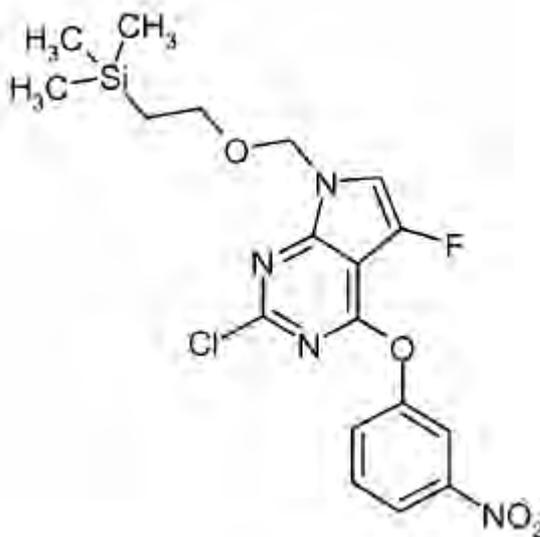


Como se ilustra en el **Esquema J**, el núcleo adecuadamente protegido **D-1** se trata con un alcóxido, fenóxido o amina (usando derivados de alcohol, fenol o amina precursores, respectivamente, en presencia de una base adecuada {*tert*-pentóxido de potasio, NaH, NaHMDS, KHMDS, carbonato de potasio o DIPEA}) en un disolvente adecuado (tal como 1,4-dioxano, iPrOH, THF o DMF), proporcionando el producto intermedio protegido **J-1**. Las posteriores condiciones de acoplamiento de arilo de Suzuki o Negishi conocidas en la técnica con un ácido borónico apropiado (o éster) o zincato, respectivamente, proporcionan **J-2**. La aminación de Buchwald en condiciones convencionales conocidas en la técnica con un amino-heterociclo proporciona el producto intermedio acoplado **J-3**, que luego se desprotege globalmente en condiciones convencionales conocidas en la técnica en **J-4**. La acilación proporciona el producto **J-5**.

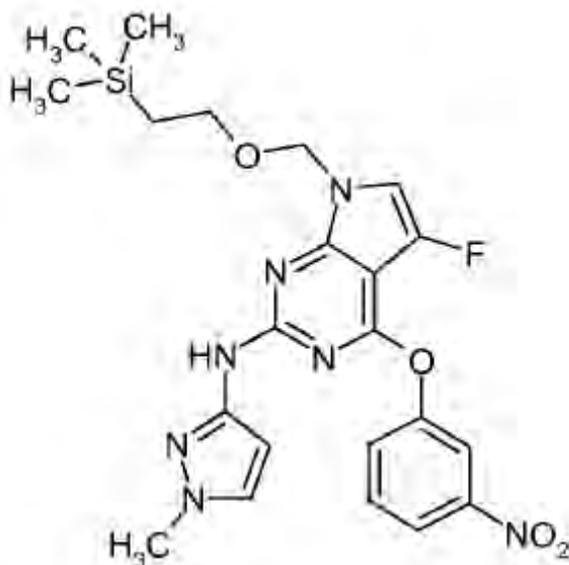
## Ejemplos

**Ejemplo 1 (Esquema A): Preparación de *N*-[3-({5-fluoro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida**5 Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Se disolvió 2,4-dicloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (véase Seela, y col., *Helvetica Chimica Acta*, 91(6):1083-1105 (2008)) (654 mg, 3,2 mmol) en DMF (6,5 ml). Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió NaH (254 mg, 6,35 mmol 60 % en aceite mineral). Tras la adición completa, se calentó la mezcla hasta la TA y se dejó agitar durante 30 min. Se añadió una solución de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (529 mg, 3,2 mmol) en DMF (2 ml) gota a gota a la mezcla y se continuó la agitación durante 3 horas. Se inactivó la reacción vertiendo la mezcla sobre agua con hielo (75 ml). A continuación, se extrajo la capa acuosa resultante con Et<sub>2</sub>O (tres x 50 ml). Se lavaron los compuestos orgánicos combinados con agua (dos veces), salmuera (dos veces) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras concentrar, se purificó el sólido marrón por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc del 1 % al 10 % en heptano, proporcionando el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido blanco, de bajo punto de fusión. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm - 0,03 (s, 9H), 0,87-0,97 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,78 Hz, 1H), APCI (MH<sup>+</sup>), *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>OSi = 336,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-5-fluoro-4-(3-nitrofenoxi)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

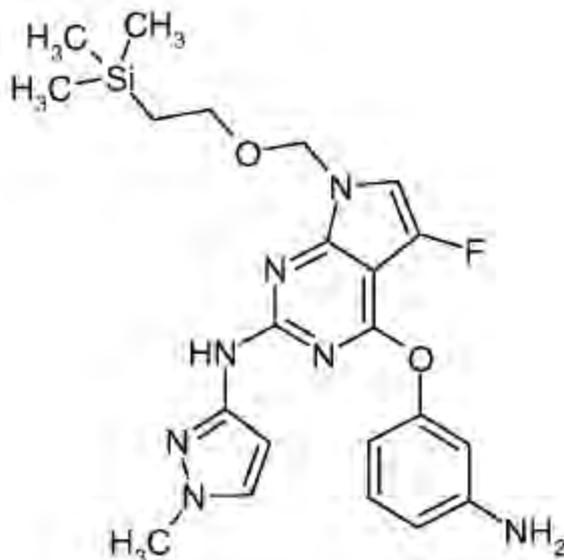
5 A un vial que contenía 2,4-dicloro-5-fluoro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (389,5 mg, 1,2 mmol) se añadieron m-nitrofenol (161 mg, 1,02 mmol), DMF (5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (320 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (120 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptanos al 100 %. Se retiró el disolvente, proporcionando el compuesto del título (505 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,34 (t, *J* = 2,27 Hz, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,54-3,66 (m, 2H), 0,84-0,99 (m, 2H), 0,00 (s, 9H), *m/z* (APCI+) para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si = 439,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Preparación de 5-fluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-nitrofenoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

15 A una solución de 2-cloro-5-fluoro-4-(3-nitrofenoxi)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (483 mg, 1,1 mmol), en 1,4-dioxano (12 ml), se añadió 1-metil-1H-pirazol-3-amina (128 mg, 1,32 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (717 mg, 2,2 mmol), Xantphos (66 mg, 0,11 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (101 mg, 0,11 mmol). El vial de reacción se lavó con nitrógeno, se tapó, se agitó y se calentó hasta 140 °C en un reactor de microondas durante 45 min. Tras retirar el disolvente de reacción, el residuo se dividió en EtOAc (120 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc del 0 % al 50 % en heptano proporcionó el compuesto del título (523 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite espeso. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,62 (s, 1H), 8,28-8,32

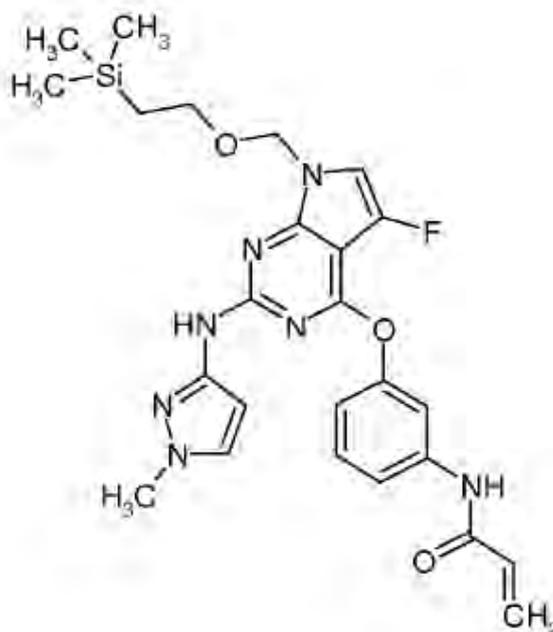
(m, 1H), 8,26 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,45 (sa, 1H) 7,32 (d,  $J = 2,27$  Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55-3,66 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 8,18$  Hz, 2H), 0,00 (s, 9H),  $m/z$  (APCI+) para  $C_{22}H_{26}FN_7O_4Si = 500,1$  (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa 4: Preparación de 4-(3-aminofenoxi)-5-fluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



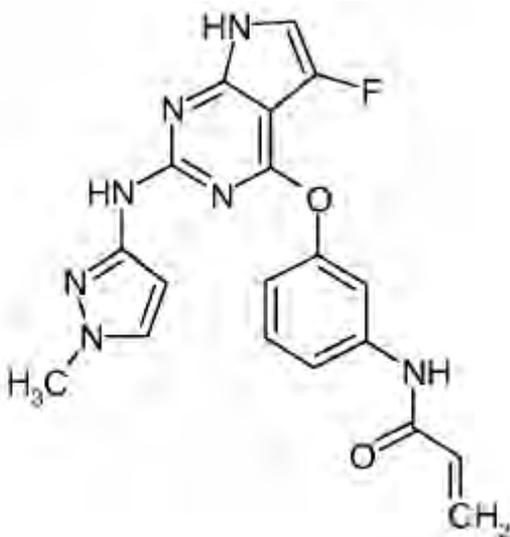
10 Se cargó un vial de reacción con 5-fluoro-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-nitrofenoxi)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (520 mg, 1,04 mmol), polvo de cinc (340 mg, 5,2 mmol), cloruro de amonio (279 mg, 5,2 mmol), agua (4 ml) y EtOAc (20 ml). Se tapó la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 20 horas. Se diluyó la  
 15 reacción con EtOAc (100 ml) y solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (15 ml). Se retiró el material insoluble por filtración a través de Celite. El filtrado se separó, y se lavó la capa orgánica con salmuera (10 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó, proporcionando el compuesto del título (394 mg, rendimiento del 81 %) en forma de una espuma. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (d,  $J = 2,27$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 7,93$  Hz, 1H), 6,49-6,59 (m, 2H), 6,46 (dd,  $J = 7,93; 1,38$  Hz, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56-3,67 (m, 2H), 0,89-0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $C_{22}H_{28}FN_7O_2Si = 470,1$  (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 5: Preparación de N-{3-[5-fluoro-2-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil}prop-2-enamida



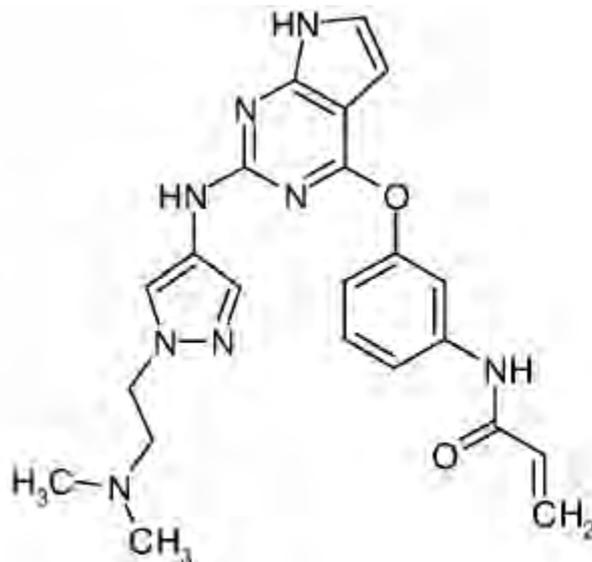
5 A una solución de 4-(3-aminofenoxi)-5-fluoro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina, pirimidin-2-amina (197 mg, 0,42 mmol) en DCM (20 ml), se añadió cloruro de acrilóilo (34  $\mu$ l, 0,42 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 45 min. Se añadió más cloruro de acrilóilo (34  $\mu$ l, 0,42 mmol) y, tras otras 2 horas, se añadió una carga final de cloruro de acrilóilo (34  $\mu$ l, 0,42 mmol). Tras 30 min, la reacción se había completado, y se repartió entre DCM (30 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 % al 80 % en heptano proporcionó el compuesto del título (123 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,18 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,18; 2,14 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 6,30-6,48 (m, 3H), 5,76 (dd, *J* = 9,44; 2,14 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), 0,90 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Si = 524,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6: Preparación de *N*-[3-((5-fluoro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida

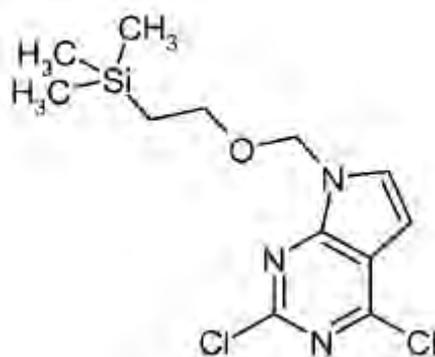


15 A una solución de *N*-[3-((5-fluoro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]fenil]prop-2-enamida (120 mg, 0,23 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (0,7 ml, 6,7 mmol). La solución de reacción se agitó a TA durante 4 horas. La reacción se evaporó a sequedad, y se añadieron EtOH (5 ml), agua (1 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 mg, 1 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró a sequedad, se suspendió en EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad y después se suspendió en EtOAc (20 ml), y se calentó hasta 70 °C con agitación durante 30 min. Luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente con agitación durante la noche. Un sólido amarillo claro precipitó durante este tiempo, y se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (5 ml) y se secó, proporcionando el compuesto del título (50,2 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,25 (sa, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,93; 1,89 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,38-6,48 (m, 1H), 6,05 (sa, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,07; 1,51 Hz, 1H), 3,65 (s, 4H). *m/z* (APCI+) para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> = 394,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2 (Esquema B): Preparación de *N*-3-([2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)fenil)prop-2-enamida**



**Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina**

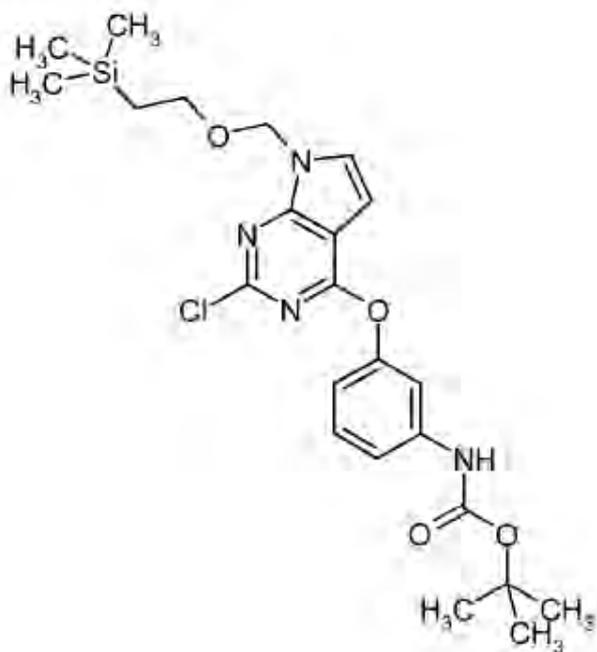


5

En un matraz de 1000 ml, se diluyó LiHMDS (140 ml, 140 mmol) en THF seco (100 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se suspendió la 2,4-dicloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (25,0 g, 133 mmol) en THF (200 ml) usando un calentamiento suave y sonicación. Se añadió esta suspensión gota a gota a la solución de base durante 30 min. Se usaron 50 ml más de THF para disolver cualquier residuo y también se añadió esta suspensión gota a gota. Una vez completada la adición, se dejó la mezcla en agitación a -78 °C durante 30 min. Se añadió SEM-Cl (25 ml, 140 mmol) gota a gota a la mezcla y se continuó agitando a -78 °C durante 30 min. A continuación, se dejó calentar el baño de hielo lentamente hasta la TA durante la noche. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua fría (150 ml). Se añadió EtOAc (200 ml) y se separaron las capas. Luego, se extrajo la capa acuosa resultante con EtOAc (dos x 200 ml). Se lavaron los compuestos orgánicos combinados con salmuera (dos veces) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite naranja se purificó mediante cromatografía de "lecho corto" por gravedad eluyendo con eluyente de heptanos al 80%/DCM al 20 %, proporcionando el compuesto del título (33,4 g, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite naranja que solidificó al dejarlo en reposo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*D*) δ ppm -0,03 (s, 9H), 0,85-0,99 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,67 (d, *J* = 3,53 Hz, 5H), 7,38 (d, *J* = 3,78 Hz, 1H). *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si = 318,00/320,05 (M+H)<sup>+</sup> para los isótopos de Cl.

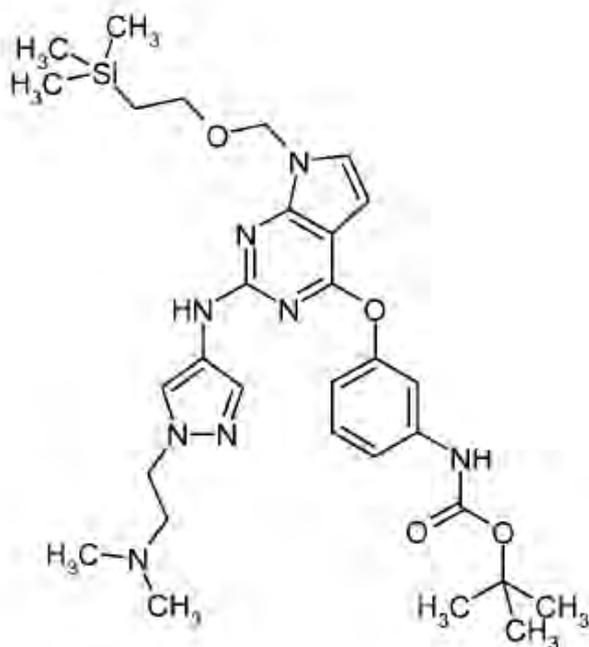
20

Etapa 2: Preparación de 3-[(2-cloro-7-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]fenil}carbamato *tert*-butílico



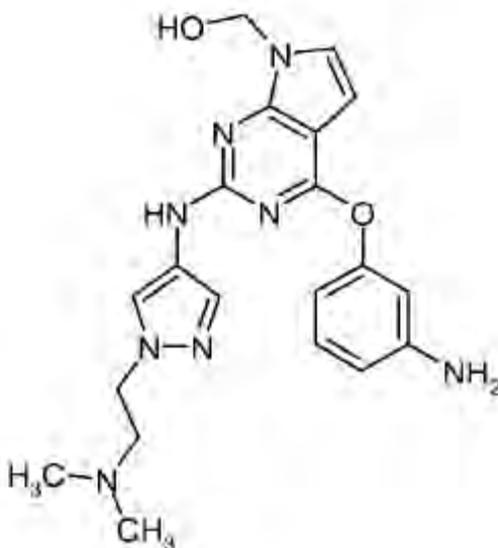
- 5 A una solución de 2,4-dicloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,470 mg, 4,62 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadieron (3-hidroxifenil)carbamato *tert*-butílico (966 mg, 4,62 mmol) y  $K_2CO_3$  (1.280 mg, 9,24 mmol), y se calentó la mezcla a 80 °C con agitación durante la noche. Después, se enfrió la reacción a TA, se añadió EtOAc (20 ml), se lavó con agua (50 ml), se extrajo la capa acuosa con EtOAc (tres x 20 ml), se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a un aceite ligero. Tras reposar, el aceite ligero solidificó, proporcionando el compuesto del título (2.052 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN de  $^1H$
- 10 (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,38-9,83 (m, 1H), 7,73 (d,  $J = 3,78$  Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,97 (dt,  $J = 5,98; 2,68$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 3,78$  Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,54-3,67 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,91-0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). EMCL (ESI, pos):  $m/z$  (ESI+) para  $C_{23}H_{31}ClN_4O_4Si = 491,20$  (M+H) $^+$ .

Etapa 3: Preparación de (3-[[2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il)amino]-7-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]fenil}carbamato *tert*-butílico



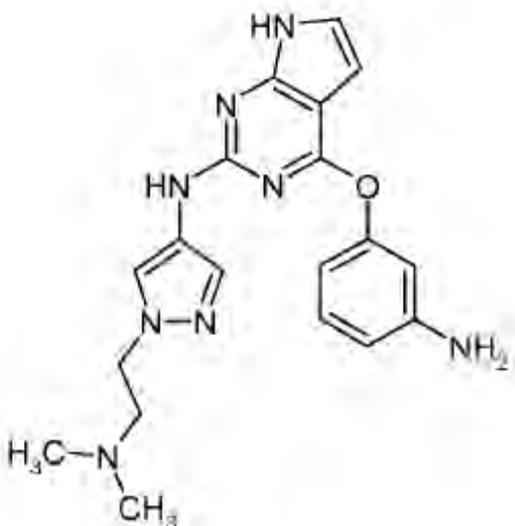
- 5 A una solución de {3-[(2-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]fenil}carbamato *terc*-butílico (300 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un vial de microondas, se añadió 1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-amina (94,1 mg, 0,61 mmol) seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (298 mg, 0,915 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,2 mg, 0,009 mmol) y Xantphos (5,4 mg, 0,009 mmol), y se calentó la mezcla en el microondas a 140 °C durante 45 min. La reacción se enfrió hasta la TA y se añadió salmuera (20 ml), y se extrajo la mezcla con EtOAc (tres x 10 ml). Se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se separaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite oscuro que se tomó en el siguiente etapa sin purificación. *m/z* (ESI+) para C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Si = 609,25 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de [4-(3-aminofenoxi)-2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metanol



- 10 A una solución de (3-[[2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]amino)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil)carbamato *terc*-butílico en DCM (5 ml), se añadió TFA (3 ml) y se agitó a TA durante 4 h. Esto se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite oscuro que se tomó en la siguiente etapa sin purificación. *m/z* (ESI+) para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 409,1 (M+H)<sup>+</sup>.

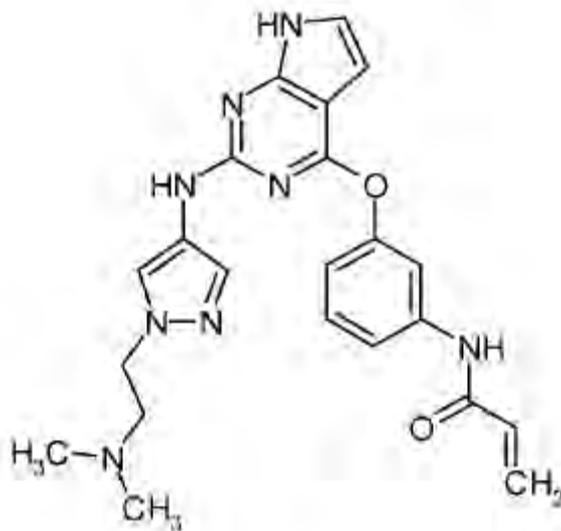
- 15 Etapa 5: Preparación de 4-(3-aminofenoxi)-N-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il}amino)



- 20 A una solución de [4-(3-aminofenoxi)-2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]metanol en MeOH (10 ml) y agua (2 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta que el pH de la mezcla de reacción era de aproximadamente 12. Entonces, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió

agua y se extrajo con EtOAc (tres x 20 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó hasta obtenerse un aceite oscuro, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite oscuro que se tomó en la siguiente etapa sin purificación. *m/z* (ESI+) para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O = 379,15 (M+H)<sup>+</sup>.

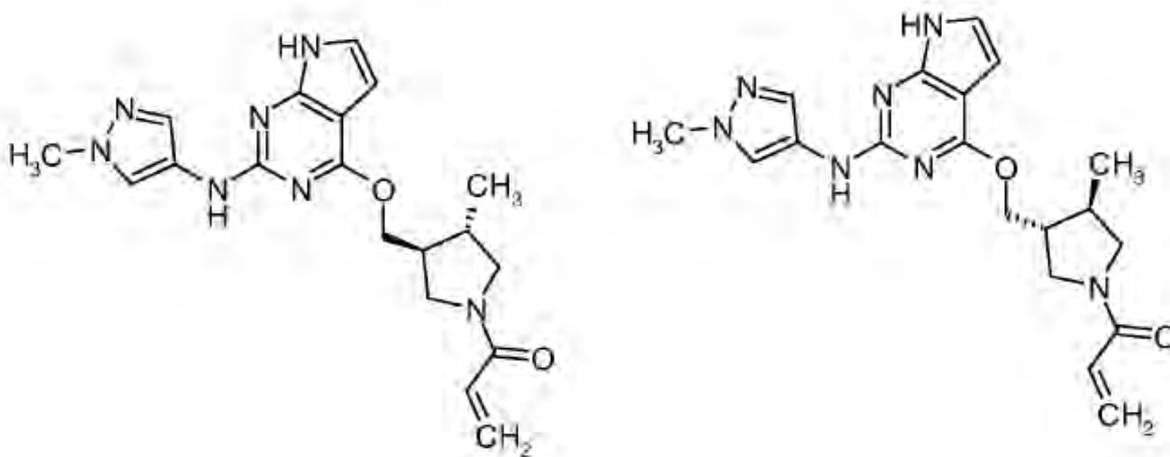
5 Etapa 6: Preparación de *N*-(3-{{2-{{1-{{2-(dimetilamino)etil}-1*H*-pirazol-4-il}}amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi}fenil)prop-2-enamida



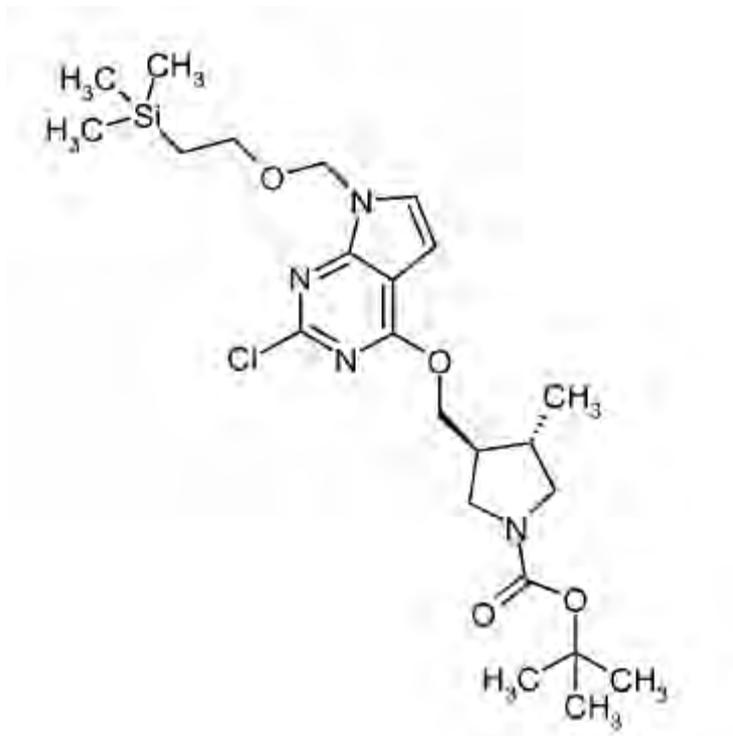
10 A una solución de 4-(3-aminofenoxi)-*N*-{1-{{2-(dimetilamino)etil}-1*H*-pirazol-4-il}}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina en THF (5 ml) que se enfrió hasta 10 °C, se añadió cloruro de prop-2-enoílo (47,8 mg, 0,528 mmol) y se agitó a 10 °C durante 3 horas. Se retiraron las sustancias volátiles al vacío y el residuo se purificó por HPLC (Phenomenex Gemini C18, 21,2 x 100 mm, columna de 5 μm usando agua/acetonitrilo con acetato de amonio 10 mM, con un caudal de 40 ml/min con gradiente del 55 % al 67 % de acetonitrilo en 6 min) que después se liofilizó, proporcionando el compuesto del título (28,5 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,06-11,23 (m, 1H), 9,96-10,08 (m, 1H), 8,56-8,64 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,37-6,47 (m, 1H), 6,18-6,30 (m, 2H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,89-4,04 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,18 (s, 6H). *m/z* (ESI+) para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 433,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplos 3 y 4 (Esquema B): Preparación de 1-{{3*S*,4*S*}-3-metil-4-[[{{2-[[1-metil-1*H*-pirazol-4-il]]aminol-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi]metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona y 1-{{3*R*,4*R*}-3-metil-4-[[{{2-[[1-metil-1*H*-pirazol-4-il]]aminol-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi]metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona**

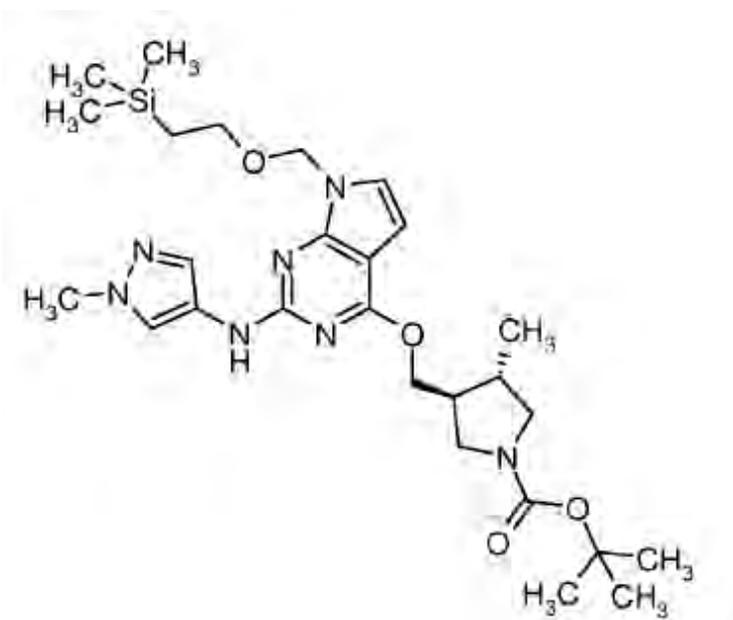


Etapa 1: Preparación de *trans*-3-[(2-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]metil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico



- 5 A una solución agitada de *trans*-3-(hidroximetil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico (0,58 g, 2,7 mmol) in DMF (15 ml), se añadió NaH (60 % en aceite, 162 mg, 4,05 mmol) a 0 °C. Tras agitar a TA durante 30 min, se añadió 2,4-dicloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,85 g, 2,7 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La CCF (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. Se inactivó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (dos x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (cuatro x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (0,34 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite marrón.
- 10

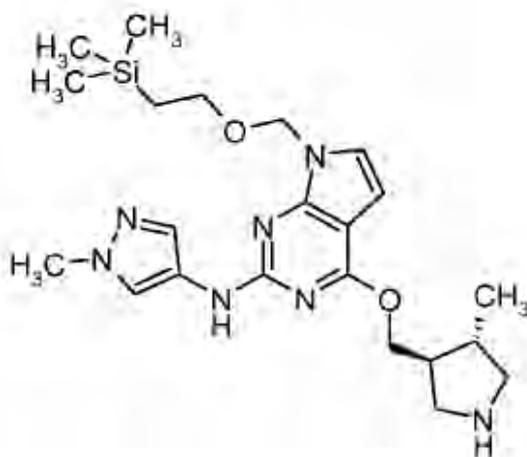
Etapa 2: Preparación de *trans*-3-metil-4-[[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)aminol]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico



A una mezcla de *trans*-3-[(2-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]metil]-4-

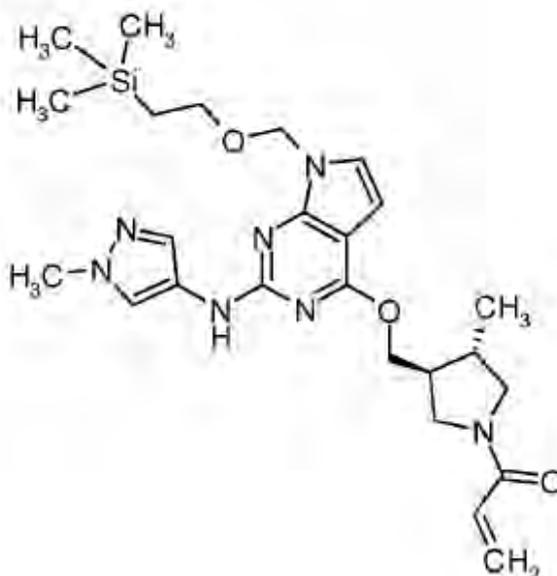
metilpirrolidin-1-carboxilato *terc*-butilico (1,34 g, 2,7 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (0,397 g, 4,05 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,7 g, 8,4 mmol) y Xantphos (138 mg, 0,27 mmol) in 1,4-dioxano (30 ml), se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (247 mg, 0,27 mmol). La reacción se irradió a 140 °C en tres tubos de microondas durante 1 h. La CCF (éter de petróleo/EtOAc = 5:1) mostró que la reacción se había completado. Se concentró la mezcla y se diluyó con agua (20 ml), después se extrajo con EtOAc (dos x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (cuatro x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida Biotage (éter de petróleo/EtOAc = 1:1, Rf: 0,3), proporcionando el compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite marrón. *m/z* (APCI+) para C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Si = 558,3 (M+H)<sup>+</sup>.

5  
10 Etapa 3: Preparación de *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-[[*trans*-4-metilpirrolidin-3-il]metoxi]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



15 A una solución de *trans*-3-metil-4-[[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato *terc*-butilico (0,9 g, 1,61 mmol) en DCM (20 ml), se añadió TFA (1,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. La CCF (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción no se había completado, por lo que se añadió TFA (1,0 ml) gota a gota a la mezcla a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La CCF (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se había completado. Se concentró la mezcla, proporcionando la sal de TFA del compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 100 %) en forma de un jarabe marrón. *m/z* (APCI+) para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Si = 458,1 (M+H)<sup>+</sup>.

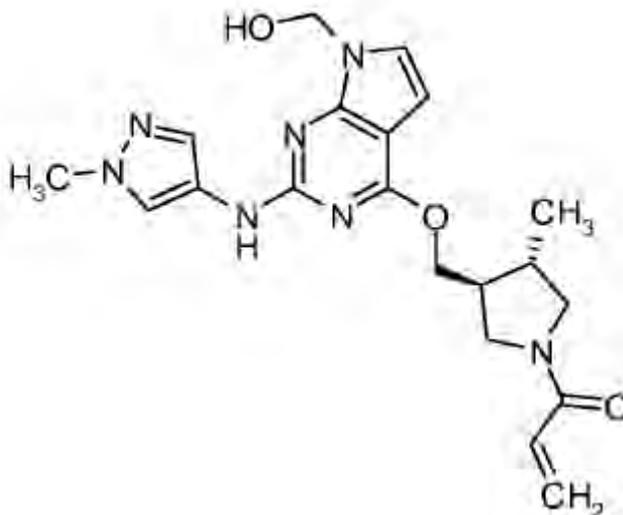
20 Etapa 4: Preparación de 1-[*trans*-3-metil-4-[[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona



A una solución de la sal de TFA de *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-[[*trans*-4-metilpirrolidin-3-il]metoxi]-7-[[2-

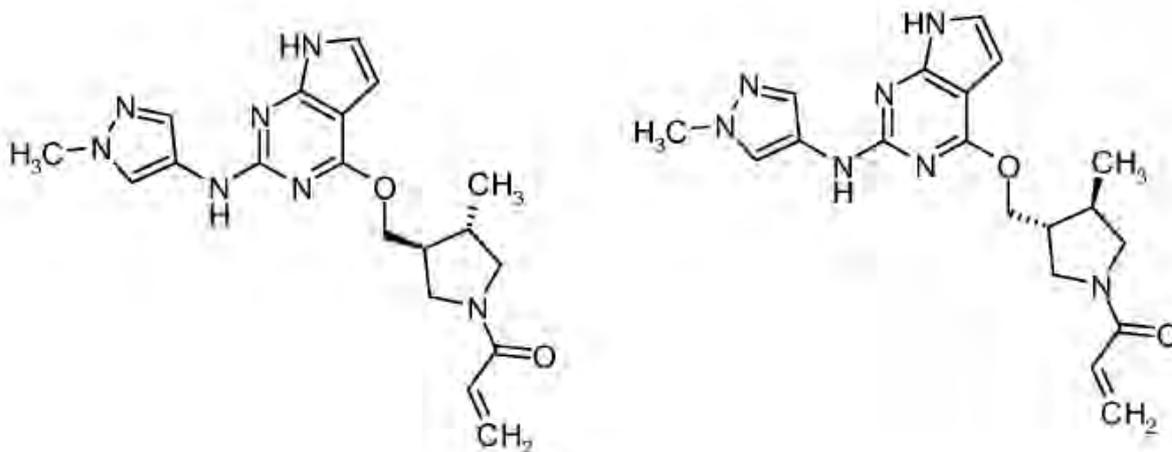
- 5 (trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (0,9 g, 1 0,61 mmol) en DCM seco (20 ml), se añadieron DIPEA (1,25 g, 9,7 mmol) y cloruro de acrilóilo (144,9 mg, 0,61 mmol 1) a TA. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (10 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando el compuesto del título (0,82 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido marrón.

Etapa 5: Preparación de 1-{trans-3-[(7-(hidroximetil)-2-[(metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metilpirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona



- 10 A una mezcla de 1-[trans-3-metil-4-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (0,82 g, 1 0,61 mmol) en DCM seco (20 ml), se añadió BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2 ml) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1,5 h. La CCF (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando el compuesto del título (0,66 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido amarillo. *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> = 433,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 6: Preparación de 1-{(3S,4S)-3-metil-4-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)aminol]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona y 1-{(3R,4R)-3-metil-4-[(2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)aminol]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona



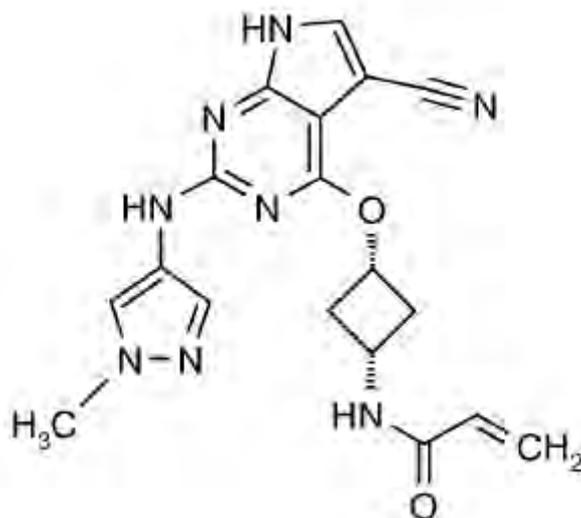
- 20 Se agitó una mezcla de 1-{trans-3-[(7-(hidroximetil)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metilpirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona (0,66 g, 1,61 mmol) y KOH (1 g, 16,1 mmol) en THF (10 ml) y agua (1 ml) a TA durante una noche. La EMCL mostró que la reacción casi se había completado. Se concentró la mezcla y se añadió DCM (20 ml). Se lavó la mezcla con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se

concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa quiral, dando una mezcla limpia de isómeros como sales de ácido fórmico (200 mg, rendimiento del 32,6 %) en forma de un sólido amarillo. La separación de los isómeros de la HPLC preparativa quiral secundaria produjo isómeros individuales *trans*:

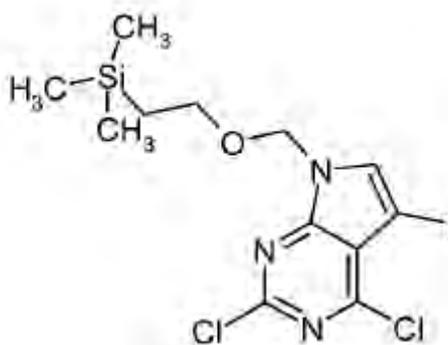
5 **Isómero 1:** 1-**{(3*S*,4*S*)-3-metil-4-[[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona**: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,32 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,93-6,92 (s, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,12-1,11 (d, 3H). *m/z* (APCI+) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 = 404,0$  (M+Na) $^+$ .

10 **Isómero 2:** 1-**{(3*R*,4*R*)-3-metil-4-[[2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona**: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,32 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,93-6,92 (s, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,12-1,11 (d, 3H). *m/z* (APCI+) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 = 404,0$  (M+Na) $^+$ .

15 **Ejemplo 5 (Esquema B): Preparación de *N*-[*cis*-3-({5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida**

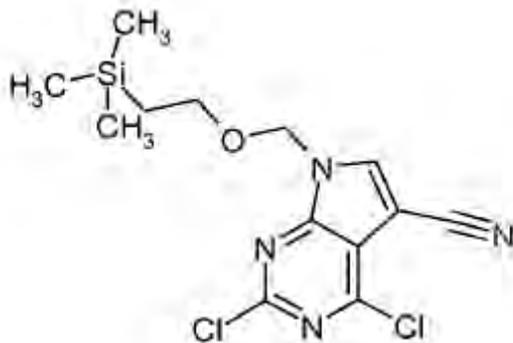


Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

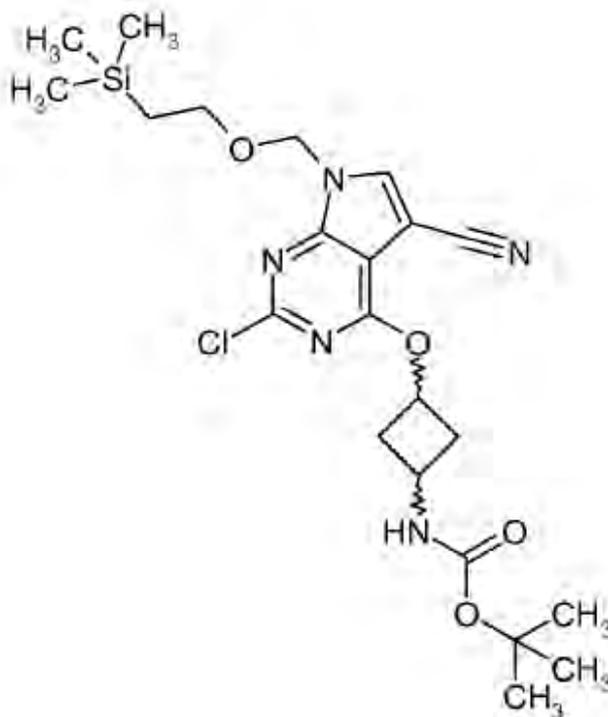


20 A un vial de reacción, se añadieron 2,4-dicloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2,55 g, 8,0 mmol), NIS (2,2 g, 9,6 mmol, 1,2 eq mol) y DMF (14 ml), como se preparó en el Ejemplo 2, etapa 1. Se agitó la solución resultante y se calentó hasta 80 °C (temperatura del bloque) durante 6 h. Se retiraron las sustancias volátiles, proporcionando un residuo. El residuo se repartió entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) y EtOAc (200 ml), y se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó, dando un residuo oscuro (3,9 g). Se añadió agua (30 ml), y la suspensión resultante se agitó a TA durante 16 h. El sólido de color rosa claro se recogió por filtración, se lavó con agua (30 ml) y se secó, dando el compuesto del título (3,33 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,22 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 0,86-0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{OSi} = 443,9$  (M+H) $^+$ .

25

Etapa 2: Preparación de 2,4-dicloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo

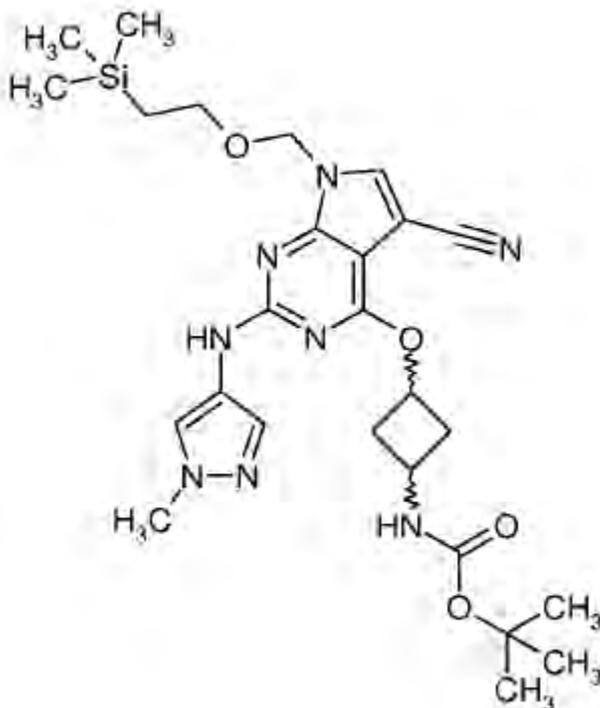
5 A una solución de LiCl (seco, 5,3 g, 126 mmol) en THF (150 ml), se añadió iPrMgCl (63 ml de 2 M en THF, 126 mmol). Tras agitar durante 15 min, se enfrió la mezcla hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió 2,4-dicloro-5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (31 g, 4,5 mmol) gota a gota como una solución en THF (50 ml). Tras agitar durante 20 min, se añadió gota a gota una solución de cianuro de tosilo (19,8 g, 100 mmol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se inactivó la reacción con HOAc (20 ml) y tras agitar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 15 min, se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). Se separó la capa orgánica, y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc (dos x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto. Tras sedimentar como un concentrado en EtOAc durante la noche, se formaron cristales que se recogieron, proporcionando 3,8 gramos de pureza del 90 %. El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto del título (12 g). El rendimiento combinado fue de 15,8 gramos (rendimiento del 66 %) en forma de un sólido blanco RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d) 0,00 (s, 9H), 0,91-1,01 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,94 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(2-cloro-5-ciano-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}carbamato *tert*-butílico

20 A una solución de 2,4-dicloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (481 mg, 1,4 mmol) en THF (12 ml), se añadió una mezcla *cis:trans* 1:1 de (3-hidroxiciclobutil)carbamato *tert*-butílico (véase Radchenko y col., *Journal of Organic Chemistry*, 75(17):5941-5952 (2010)) (288 mg, 1,54 mmol) y KHMDS (419 mg, 2,1 mmol). Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó la reacción con salmuera (5 ml), después se repartió entre EtOAc (120 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (20 ml),

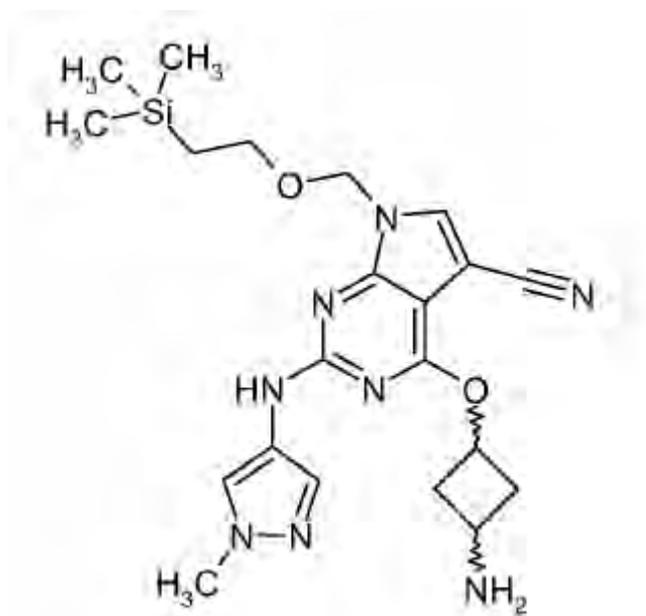
se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó, dando una goma de color amarillo claro. La goma se purificó usando cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 % al 40 % en heptanos. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (508 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,64 (s, 1H), 7,27-7,52 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,04-5,60 (m, 1H), 3,73-4,32 (m, 1H), 3,53-3,69 (m, 2H), 2,88 (m,  $J = 9,35; 6,91; 6,91; 3,02$  Hz, 1H), 2,50-2,56 (m, 2H) 2,13-2,28 (m, 1H), 1,46 (d,  $J = 4,78$  Hz, 9H), 0,92 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2H), 0,00 (d,  $J = 1,51$  Hz, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{Si} = 440,0$  ( $\text{M}^+\text{Bu}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa 4: Preparación de {3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico



A un vial de reacción para microondas, se añadió {3-[(2-cloro-5-ciano-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico ((508 mg, 1 0,0 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (1 10 mg, 1,1 mmol), 1,4-dioxano (10 ml),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (670 mg, 2,1 mmol, 2 eq mol), Xantphos (62 mg, 0,1 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (94 mg, 0,1 mmol). Se lavó abundantemente el vial de reacción con nitrógeno, se tapó, se agitó y se calentó hasta 140 °C en un reactor de microondas Biotage durante 1 hora y 45 min. Se diluyó la reacción con EtOAc (120 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml), salmuera (10 ml), y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras concentrar el extracto a sequedad, se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 % al 60 % en heptano, proporcionando el compuesto del título (480 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. mezcla de *cis:trans* de 1:1: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,42 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (sa, 1H), 7,49-7,60 (m, 1H), 7,20-7,46 (m, 1H), 5,53 (sa, 2H), 4,11-5,13 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,56 (t,  $J = 7,55$  Hz, 2H), 2,83 (d,  $J = 6,80$  Hz, 1H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 1H), 1,39 (d,  $J = 5,54$  Hz, 9H), 0,84 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2H), -0,12 (sa, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4\text{Si} = 555,1$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

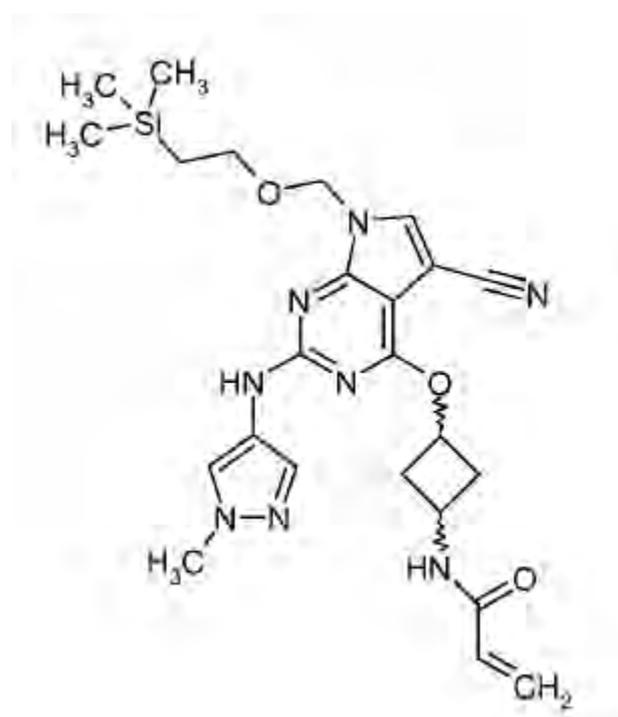
Etapa 5: Preparación de 4-[(3-aminociclobutil)oxi]-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo



5 A una solución de {3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}carbamato *tert*-butílico (*cis:trans* (1:1), 470 mg, 0,85 mmol) en DCM (20 ml), se añadió HCl (0,85 ml de 4 M en 1, 4-dioxano, 3,4 mmol). Tras 20 horas, se retiraron las sustancias volátiles y se repartió la mezcla de reacción entre DCM (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando el compuesto del título (380 mg, rendimiento del 99 %) como una mezcla isomérica de *cis:trans* de 1:1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,41 (d, *J* = 12,59 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (sa, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,53 (sa, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 4H), 3,04 (sa, 1H), 2,71-2,85 (m, 1H), 2,15-2,40 (m, 2H), 1,76-1,92 (m, 1H), 0,76-0,91 (m, 1H), -0,12 (sa, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Si = 455,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

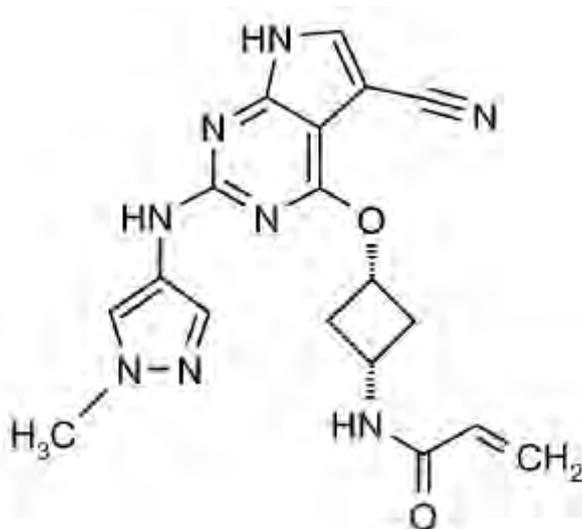
Etapa 6: Preparación de *N*-{3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}prop-2-enamida



15

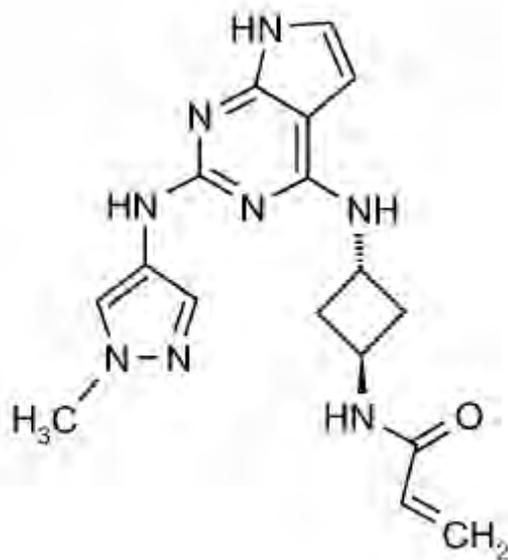
5 A una solución de 4-[(3-aminociclobutil)oxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-  
 pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonitrilo (*cis:trans* 1:1) ((380 mg, 0,84 mmol) en DCM (10 ml), se añadió cloruro de  
 acrilóilo (68  $\mu$ l, 0,84 mmol) y DIPEA (146  $\mu$ l, 0,84 mmol). Se agitó la solución de reacción a TA durante 10 min. La  
 mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Se separó la  
 10 capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo  
 con un gradiente de EtOAc del 0 % al100 % en heptano, proporcionando el compuesto del título (317 mg,  
 rendimiento del 75 %) como una mezcla isomérica de *cis:trans* de 1:1. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,43  
 (s, 1H), 8,42-8,63 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (sa, 1H), 7,43-7,62 (m, 1H), 6,00-6,31 (m, 2H), 5,61 (ddd, *J* = 9,69;  
 7,05; 2,64 Hz, 3H), 4,07-5,26 (m, 2H), 3,81 (d, *J* = 5,79 Hz, 3H), 3,56 (t, *J* = 7,93 Hz, 2H), 2,84-2,99 (m, 1H), 2,51-  
 2,58 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), -0,12 (sa, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Si = 509,1  
 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 7: Preparación de *N*-[*cis*-3-({5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida

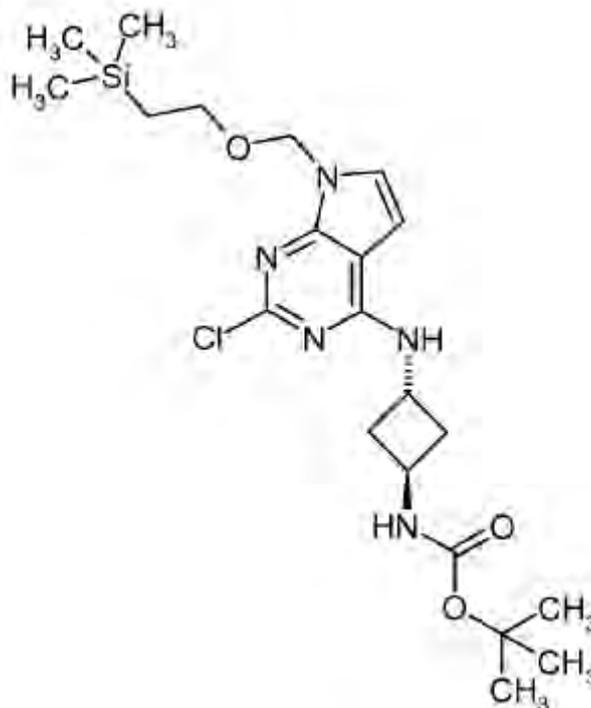


15 A una solución de una mezcla isomérica 1:1 de *cis:trans N*-{3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-  
 pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida en DCM (10 ml), se añadió TFA  
 (1,9 ml). La solución se agitó a TA durante 5 horas y se eliminaron los disolventes. Se añadieron EtOH (20 ml), agua  
 (5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se retiraron las sustancias volátiles,  
 dando un sólido de color amarillo pálido. Se añadió agua (20 ml) y el sólido que precipitó se recogió por filtración, se  
 20 lavó con agua (5 ml) y se secó, proporcionando (185,6 mg, rendimiento del 80 %) de *N*-[3-[(5-ciano-2-[(1-metil-1*H*-  
 pirazol-4-il)amino]7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida en forma de un sólido amarillo pálido  
 (mezcla de *cis:trans* 1:1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,66-9,47 (m, 1H), 8,58 (sa, 1H), 7,84-8,08 (m, 1H),  
 7,74 (d, *J* = 6,29 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 11,58 Hz, 1H), 5,99-6,34 (m, 2H), 5,40-5,71 (m, 2H), 4,06-5,20 (m, 2H) 3,71-  
 3,90 (m, 3H), 2,90 (sa, 1H), 2,12 (sa, 1H). *m/z* (APCI+) para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 379,1 (M+H)<sup>+</sup>. Se sometió la mezcla de  
 25 *cis/trans* (148 mg, 0,39 mmol) a una purificación adicional usando cromatografía de fluidos supercríticos para  
 separar los isómeros: de esta separación, se extrajeron 64 mg del pico 1 y 60 mg del pico 2. El análisis de RMN de  
<sup>1</sup>H de ambos picos reveló que el pico 1 correspondía al isómero *cis*: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12,29  
 (sa, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,81 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,01-6,27 (m, 2H), 5,53-5,70  
 (m, 1H), 5,13 (quin, *J* = 6,92 Hz, 1H), 4,13 (sxt, *J* = 7,76 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,82-2,99 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 2H).  
 30 *m/z* (APCI+) para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 379,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6 (Esquema B): Preparación de *N*-[*trans*-3-((2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]prop-2-enamida**

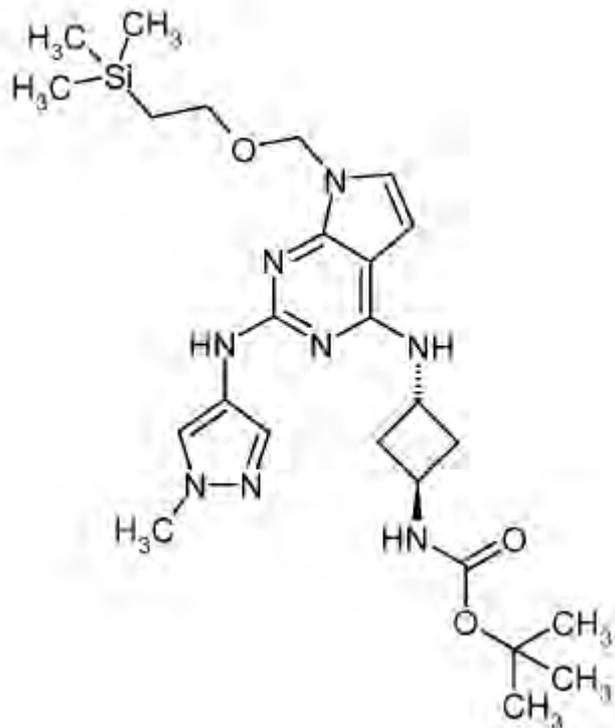


5 Etapa 1: Preparación de ((*trans*)-3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato *tert*-butílico



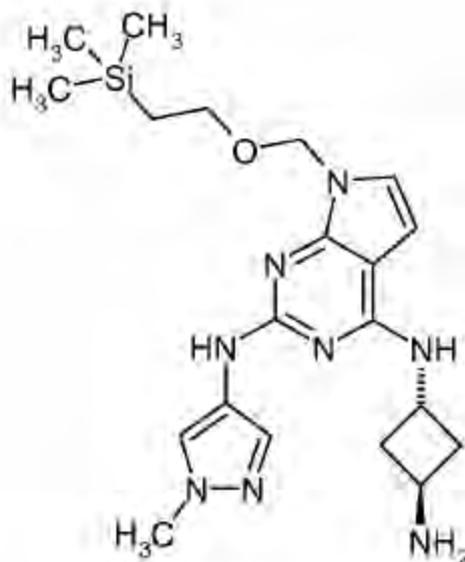
10 A una mezcla de 2,4-dicloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (342 mg, 1,07 mmol), preparada como en el Ejemplo 2, etapa 1, y ((*trans*)-3-aminociclobutil)carbamato *tert*-butílico (200 mg, 1,07 mmol) en *i*PrOH (4 ml), se añadió DIPEA (0,5 ml). Se añadió una varilla de agitación al recipiente de reacción, se tapó y se calentó en un bloque de reacción a 70 °C durante 2 horas. Se retiró el disolvente y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc del 12 % al 100 % en heptanos, proporcionando el compuesto del título (260 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color rosa.

Etapa 2: Preparación de ((trans)-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato *tert*-butílico



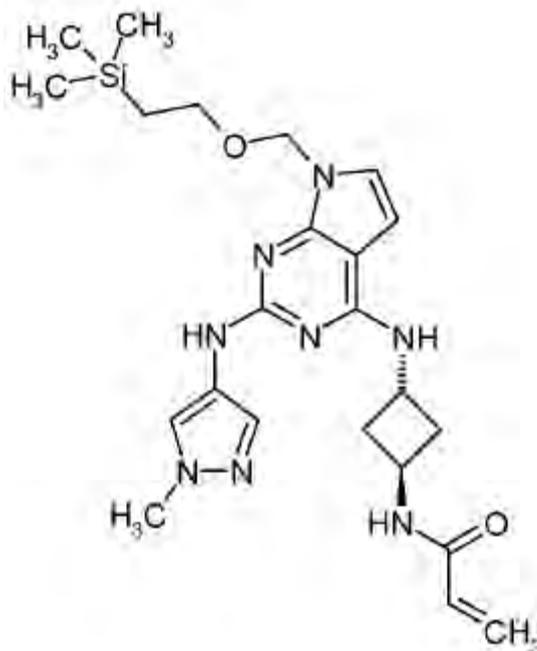
5 Se cargó un tubo de microondas dotado de una varilla de agitación con ((*trans*)-3-((2-cloro-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato *tert*-butílico (260 mg, 0,55 mmol), 1,4-dioxano (3 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (452 mg, 1,4 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16 mg, 0,03 mmol), Xantphos (34 mg, 0,056 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-4-amina (60 mg, 0,58 mmol). Se lavó abundantemente el tubo con gas nitrógeno y se calentó hasta 140 °C en un reactor de microondas Biotage durante 40 min. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc del 30 % al 100 % en heptanos, proporcionando el compuesto del título  
10 (115 mg, rendimiento del 39 %) en forma de una espuma naranja.

Etapa 3: Preparación de N<sup>1</sup>-((*trans*)-3-aminociclobutil)-N<sup>2</sup>-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



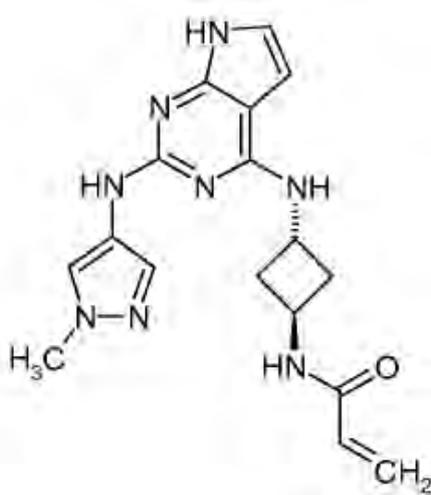
- A ((*trans*)-3-((2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)carbamato *tert*-butílico (115 mg, 0,218 mmol) en DCM (5 ml), se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,3 ml, 1, 2 mmol). Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas y después se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 ml). Se añadió DCM (10 ml) y se secó el extracto de DCM sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título (87 mg, rendimiento del 93 %) en forma de una espuma de color castaño.

Etapa 4: Preparación de *N*-{*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)aminolciclobutil]prop-2-enamida



- 10 Se disolvió *N*<sup>4</sup>-((*trans*)-3-aminociclobutil)-*N*<sup>2</sup>-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina (87 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió DIPEA (53 µl, 0,3 mmol) y se enfrió la reacción hasta 0 °C. Se añadió cloruro de aciloilo (16 µl, 0,2 mmol) a través de una jeringa de 10 µl, y se dejó la reacción en agitación a 0 °C durante 1 h. Se concentró la reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente del 1 % al 20 % de EtOH en DCM. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se secaron,
- 15 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (confirmado como el producto por EMCL). Este sólido de color castaño se llevó directamente a la etapa final.

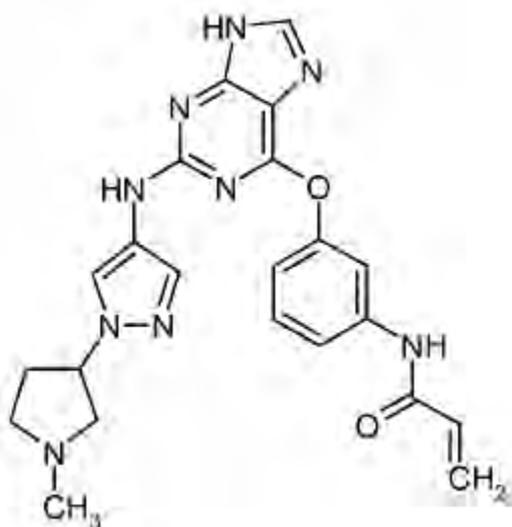
Etapa 5: Preparación de *N*-{*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]prop-2-enamida



Se disolvió *N*-{*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]prop-2-enamida (18 mmol) en DCM (5 ml), y se añadió TFA (0,5 ml). Tras agitar durante 3 horas, se retiraron los disolventes y se cromatografió eluyendo con un gradiente del 2 % al 20 % de EtOH en DCM, proporcionando

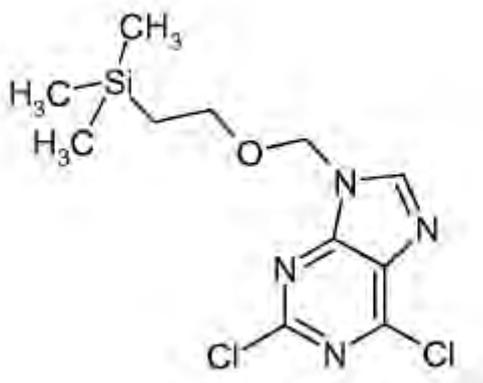
5 *N*-{*trans*-3-[(7-(hidroximetil)-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclobutil]prop-2-enamida. A este producto intermedio de *N*-hidroximetilo, se añadieron EtOH (5 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg) disuelto en agua (2,5 ml). Se dejó la reacción en agitación durante 6 horas y se retiraron los disolventes. Se añadió agua (3 ml) y se extrajo el producto en 2-metil-THF (cuatro x 3 ml). Tras secar el extracto orgánico sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar, se precipitó el residuo blanco cuidadosamente en DCM/MeOH/heptano (1:1:1), proporcionando el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 26 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,8 (sa, 1H), 8,52 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (sa, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,18-6,29 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 10,07; 2,01 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 6,29 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,55 Hz, 1H), 2,37 (sa, 3H), 2,18 (s, 2H). *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O = 353,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7 (Esquema C): Preparación de *N*-{3-[(2-[(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]amino}-9*H*-purin-6-il)oxi]fenil}prop-2-enamida**



15

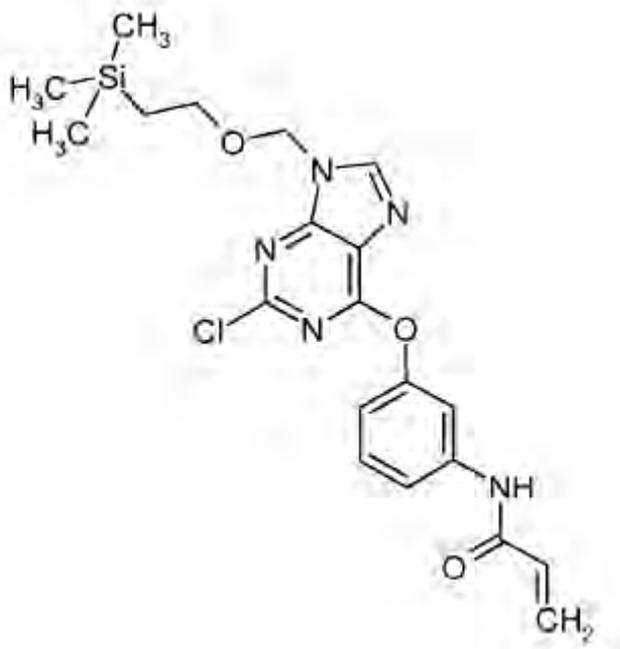
**Etapa 1: Preparación de 2,6-dicloro-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-9*H*-purina**



20

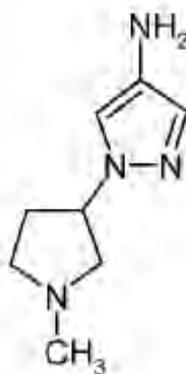
Se enfrió una solución de 2,6-dicloropurina (4,0 g, 21 mmol) en DMF (100 ml) hasta 0 °C. Se añadió NaH (0,69 g, 42,3 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral), y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se volvió a enfriar la reacción hasta 0 °C, y se añadió SEM-Cl (5,29 g, 31,7 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, momento en el que la EMCL mostró el consumo completo del material de partida. Se añadió agua lentamente, y se extrajo la mezcla con EtOAc (tres veces). Se lavaron los compuestos orgánicos combinados con agua (tres veces) y salmuera, se secaron sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró, y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage 40M; eluida con EtOAc del 0 % al 20 %/heptano, proporcionando el compuesto del título (3,82 g, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,26 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,61-3,67 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

25

Etapa 2: Preparación de *N*-{3-[(2-cloro-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-9*H*-purin-6-il)oxi]fenil}prop-2-enamida

5 A una solución de 2,6-dicloro-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-9*H*-purina (1,78 g, 5,58 mmol) y *N*-(3-hidroxifenil)prop-2-enamida (1,00 g, 6,13 mmol) en DMF (28 ml), se añadió  $K_2CO_3$  (2,34 g, 16,7 mmol). Se calentó la reacción hasta 60 °C durante 30 min, momento en el que la EMCL mostró el consumo del material de partida. Se enfrió la mezcla hasta la TA, y se repartió entre agua y EtOAc. Se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con EtOAc dos veces más. Se lavaron los compuestos orgánicos combinados con agua (tres veces) y salmuera, se secaron sobre  $Mg_2SO_4$ , y se filtraron. El filtrado se concentró, y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage 40M; se eluyó el producto con EtOAc del 0 % al 40 %/heptano, proporcionando el compuesto del título (2,10 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 10,35 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,74 (t,  $J = 2,02$  Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,05 (ddd,  $J = 7,96; 2,27; 0,88$  Hz, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 6,22-6,32 (m, 1H), 5,75-5,81 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H), -0,05 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $C_{20}H_{24}ClN_5O_3Si = 446,00$  (M+H) $^+$ .

10

Etapa 3: Preparación de 1-(1-metilpirrolidin-3-il)1*H*-pirazol-4-amina

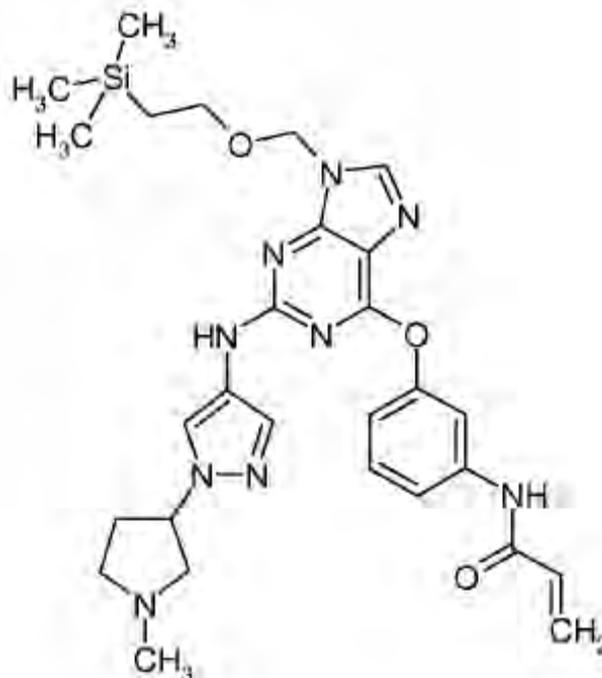
15 Se vació un matraz de reacción que contenía una suspensión de LAH (499 mg, 13,2 mmol) en THF (22 ml) y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadió una solución de 3-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato *tert*-butílico (830 mg, 3,3 mmol) en THF (11 ml) gota a gota, a través de un embudo de adición, y se agitó la mezcla de reacción a TA bajo nitrógeno durante la noche. Se inactivó la reacción secuencialmente con agua (1 ml), NaOH 1 N (1 ml) y agua (3 ml), proporcionando una suspensión. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo. Se diluyeron los filtrados combinados con una pequeña cantidad de agua y se transfirieron a un embudo de decantación. Se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinaron los compuestos orgánicos y se concentraron, proporcionando el material en bruto (137 mg). Para recuperar el producto de la capa acuosa, se liofilizaron los extractos acuosos, dando un residuo sólido. Este se suspendió en EtOAc y se filtró. Se evaporó el filtrado, dando material en bruto adicional (287 mg). El producto en

20

25

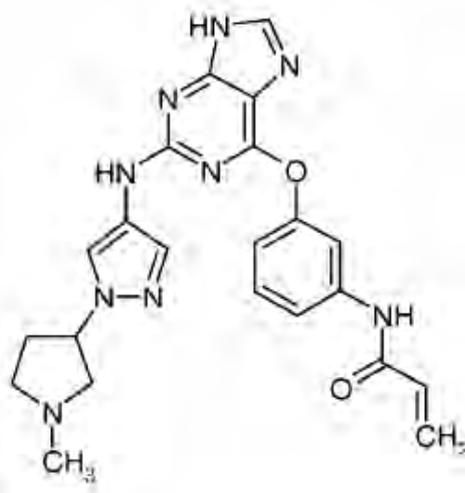
bruto combinado se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage (columna 25S, eluyendo con  $\text{NH}_3$  7 N/MeOH en DCM (1 %-4 %)), dando el compuesto del título (279 mg, rendimiento del 51 %).  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4$  = 167,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,89-2,00 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,42 (td,  $J$  = 8,40; 6,19 Hz, 1H), 2,60 (dd,  $J$  = 9,60; 4,80 Hz, 1H), 2,64-2,77 (m, 2H), 3,79 (sa, 2H), 4,67 (m,  $J$  = 9,44; 7,23; 4,67; 4,67 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación de *N*-{3-[(2-{[1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]amino}-9-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-9*H*-purin-6-il)oxi]fenil}prop-2-enamida



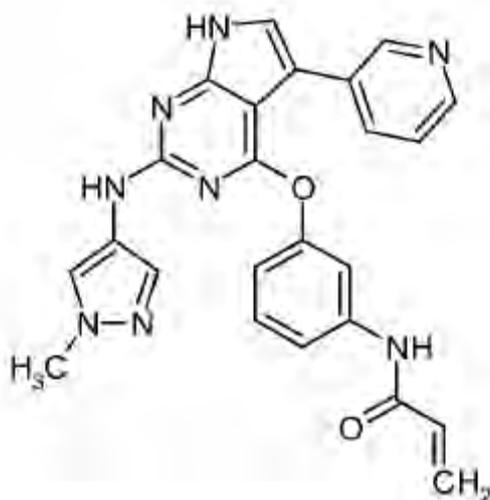
A una mezcla de *N*-{3-[(2-cloro-9-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-9*H*-purin-6-il)oxi]fenil}prop-2-enamida (210 mg, 0,471 mmol) y 1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (93,9 mg, 0,565 mmol) en 1,4-dioxano (7,85 ml), se añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (43,0 mg, 10 % molar), Xantphos (27,2 mg, 10 % molar) y carbonato de cesio (460 mg, 1,41 mmol). Se cerró herméticamente el vial de reacción, luego se vació y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se sometió la mezcla a irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora a la absorción normal. Tras enfriar hasta la TA, se diluyó la reacción con EtOAc y se filtró a través de un conjunto de filtros de fibra de vidrio. Se concentró el filtrado y se secó, proporcionando el compuesto del título, que se empleó sin purificación adicional, asumiendo un rendimiento cuantitativo.  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_3\text{Si}$  = 576,20 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 5: Preparación de *N*-{3-[(2-{[1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]amino}-9*H*-purin-6-il)oxi]fenil}prop-2-enamida

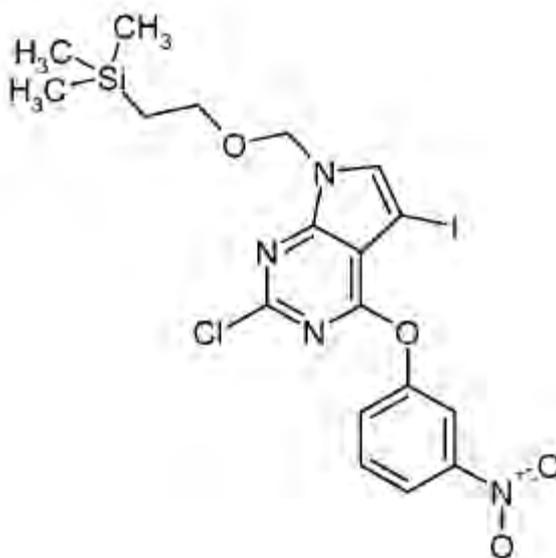


A una mezcla de *N*-{3-[(2-[[1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]amino]-9-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-9*H*-purin-6-il)oxi]fenil}prop-2-enamida (271 mg, 0,471 mmol) en DCM (5,89 ml), se añadió TFA (1,81 ml, 23,6 mmol). Se agitó la solución resultante a TA durante una noche, después se concentró y se secó al vacío. Se recogió el residuo resultante en agua y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, obteniéndose una suspensión ligeramente pegajosa. Se separó el sólido por filtración, se lavó con agua, se secó y se recogió, dando el producto en bruto, que se purificó por CFS, proporcionando el compuesto del título (21 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido liofilizado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,80 (sa, 1H), 10,37 (sa, 1H), 9,20 (sa, 1H), 8,01-8,11 (m, 1H), 7,61-7,78 (m, 1H), 7,48 (sa, 1H), 7,37 (d, *J* = 6,32 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,33 Hz, 2H), 6,36-6,59 (m, 1H), 6,20-6,34 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,23; 1,89 Hz, 1H), 4,57 (sa, 1H), 3,99-4,27 (m, 1H), 3,65-3,94 (m, 3H), 3,00 (sa, 2H), 2,79 (m, *J* = 15,66 Hz, 1H), 2,00 (sa, 1H), 1,23 (s, 1H). *m/z* (APCI+) para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> = 446,05 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8 (Esquema D): Preparación de *N*-[3-[(2-[[1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida**



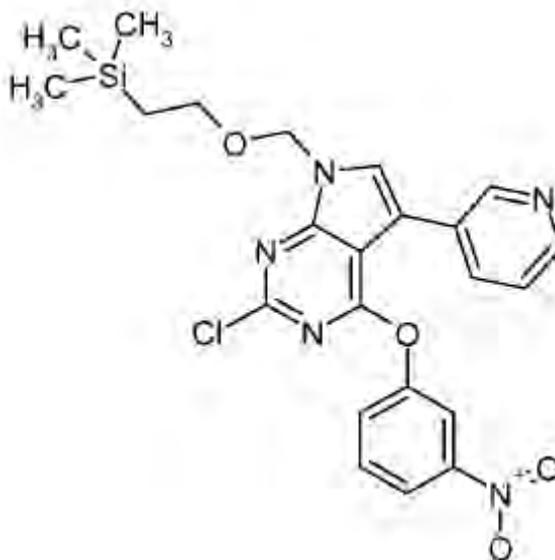
**Etapa 1: Preparación de 2-cloro-5-yodo-4-(3-nitrofenoxi)-7-[[2(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina**



A un vial de reacción, se añadió 2,4-dicloro-5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3,50 g, 7,9 mmol), preparada en el Ejemplo 5, etapa 1, 3-nitrofenol (1,1 g, 7,9 mmol), DMF (26 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,18 g, 16 mmol, 2 eq mol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 60 °C (temperatura del bloque) durante 1 h. Se retiraron las sustancias volátiles y se añadió agua (30 ml). Se añadió acetato de etilo (120 ml) y se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, proporcionando el producto en bruto (CCF: R<sub>f</sub> = 0,6 (principal) y 0,4 (menor) en acetato de etilo al 20 %-heptano al 80 %). Se purificó el producto sobre sílice, proporcionando un aceite de color amarillo claro, que solidificó en un sólido (3,65 g, rendimiento del 85 %) de color amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,28-8,31 (m, 1H), 8,26 (d, *J* =

8,06 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,53-3,67 (m, 2H), 0,84-0,99 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $C_{18}H_{20}ClIN_4O_4Si$  = 547,0(M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: Preparación de 2-cloro-4-(3-nitrofenoxi)-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



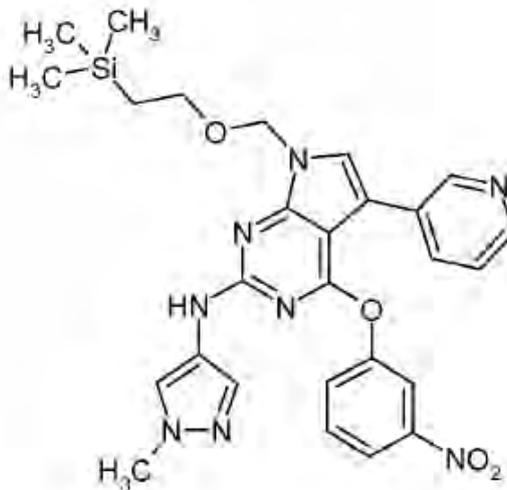
5

Se añadieron a un vial 2-cloro-5-yodo-4-(3-nitrofenoxi)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (333,7 mg, 0,61 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (79 mg, 0,64 mmol, 0,05 eq mol), 1,4-dioxano (4 ml), agua (1 ml),  $Na_2CO_3$  (78 mg, 0,73 mmol, 1,2 eq mol) y  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (21 mg, 0,05 eq mol). Se tapó el vial de reacción, se agitó a TA durante 1 h y luego se calentó hasta 60 °C (temperatura del bloque) durante 2 días (nota: se controló el progreso de la reacción por EMCL tras un par de horas y se añadió más ácido piridin-3-ilborónico según fue necesario). Se diluyó la reacción con acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml), y se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó, proporcionando el producto en bruto (CCF: Rf = 0,3 en acetato de etilo al 50 %-heptano al 50 %). Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (266 mg, rendimiento del 88 %) de color amarillo claro (266 mg, rendimiento del 88 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,01 (d,  $J$  = 2,01 Hz, 1H), 8,54 (dd,  $J$  = 4,78; 1,51 Hz, 1H), 8,38 (t,  $J$  = 2,14 Hz, 1H), 8,23 (dd,  $J$  = 8,06; 2,01 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 7,77-7,85 (m, 1H), 7,50 (dd,  $J$  = 7,93; 4,66 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,58-3,74 (m, 2H), 0,83-1,02 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $C_{23}H_{24}ClN_5O_4Si$  = 498,0 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

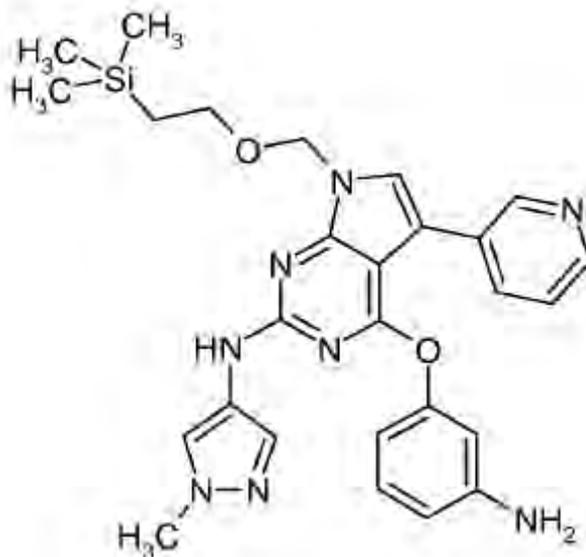
Etapa 3: Preparación de N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-nitrofenoxi)-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxil]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



A un vial de reacción apto para microondas, se añadieron 2-cloro-4-(3-nitrofenoxi)-5-(piridin-3-il)-7-[[2-

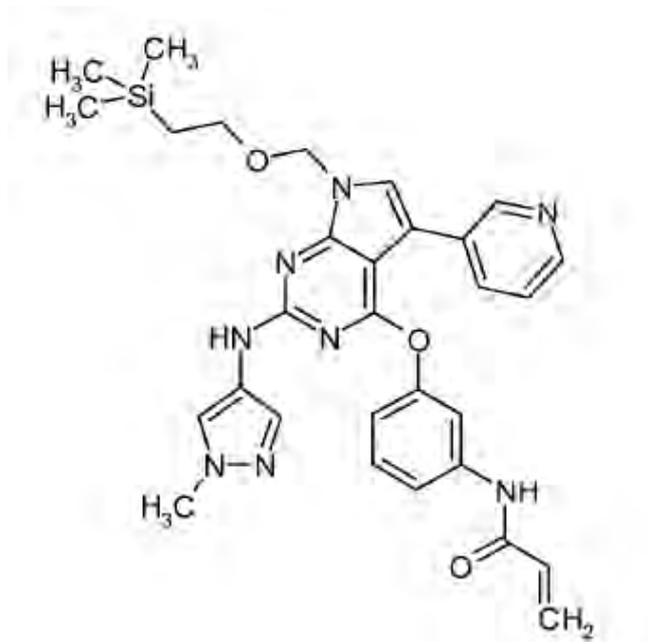
(trimetilsilil)etoxi]metil}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (130 mg, 0,26 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (28 mg, 0,29 mmol, 1,1 eq mol), 1,4-dioxano (5 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aprox. 170 mg), Xantphos (16 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (24 mg). Se lavó abundantemente el vial de reacción con nitrógeno, se tapó, se agitó y se calentó hasta 140 °C usando microondas a nivel de absorción alta durante 45 min. Se diluyó la reacción con EtOAc (120 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (20 ml) y con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, proporcionando el producto en bruto (CCF: R<sub>f</sub> = 0,2 en acetato de etilo al 100 %). El producto en bruto se purificó sobre sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma verde (290 mg, rendimiento del 100 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,99 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 3,78 Hz, 1H), 8,18-8,32 (m, 3H), 7,71-7,81 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Si = 559,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de 4-(3-aminofenoxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



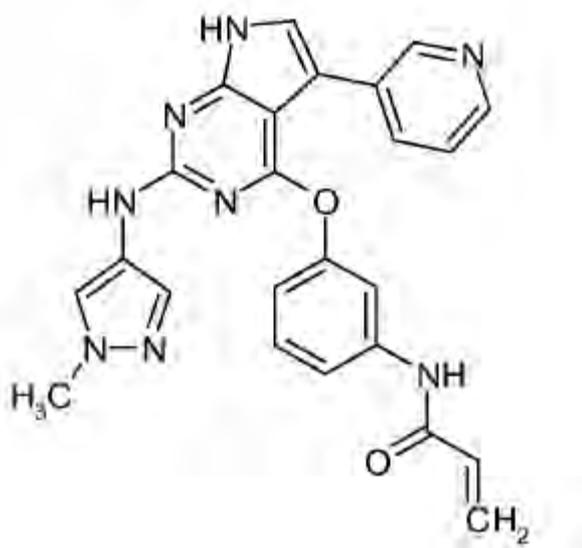
A una solución de *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-nitrofenoxi)-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (290 mg, aprox. 0,52 mmol) en EtOAc (20 ml), se añadieron agua (5 ml), cloruro de amonio (139 mg, 2,6 mmol, 5 eq mol) y polvo de cinc (170 mg, 2,6 mmol, 5 eq mol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Se diluyó el filtrado con EtOAc (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml). Se retiró el material insoluble por filtración a través de Celite. Se separó la capa orgánica del filtrado, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un residuo (195 mg) que después se disolvió en metanol y se trató con una resina SCX (2 g), y se lavó con metanol. El producto se eluyó con amoníaco metanólico (3,5 N). Se retiraron las sustancias volátiles, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma de color verde claro (227 mg, rendimiento del 83 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,94 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 5,04; 1,51 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,93; 4,91 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,93 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,30 Hz, 1H), 6,58 (t, *J* = 2,01 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,06; 1,51 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,70 (sa, 2H), 3,60-3,68 (m, 3H), 0,92 (t, *J* = 8,06 Hz, 2H), -0,06 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Si = 529,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 5: Preparación de *N*-{3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida



- 5 A una solución de 4-(3-aminofenoxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (227 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 ml), se añadió cloruro de acríolo (35  $\mu$ l, 0,43 mmol, 1 eq mol) y se agitó a TA durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), y se retiraron las sustancias volátiles, proporcionando un sólido de color amarillo claro. Se añadió agua (30 ml), y se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo claro (CCF, R<sub>f</sub> = 0,3 en acetato de etilo al 100 %). El material en bruto se purificó sobre sílice, proporcionando el compuesto del título (123 mg, rendimiento del 49 %) en forma de una goma incolora. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8,93 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 5,05; 1,52 Hz, 1H), 8,19 (dt, *J* = 8,08; 1,77 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,61 (sa, 0H), 7,42 (dd, *J* = 8,08; 4,29 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,17-7,37 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,96; 1,14 Hz, 1H), 6,30-6,48 (m, 2H), 5,72-5,81 (m, 1H), 5,56 (sa, 2H), 3,65 (t, *J* = 7,96 Hz, 5H), 0,92 (t, *J* = 7,96 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Si = 583,1 (M+H)<sup>+</sup>.

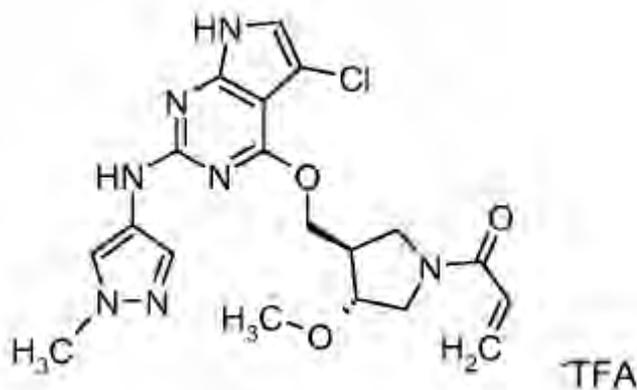
- 15 Etapa 6: Preparación de *N*-[3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida



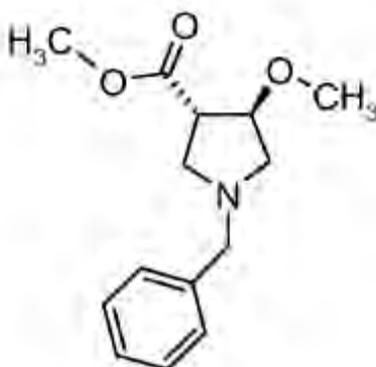
A una solución de *N*-[3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida (123 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (0,6 ml). Se agitó la

solución de reacción a TA durante 3 horas. Se retiraron las sustancias volátiles, proporcionando un residuo. Se añadieron al residuo etanol (20 ml), agua (2 ml) y  $K_2CO_3$  (142 mg), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se retiraron las sustancias volátiles y se añadió agua (10 ml). Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó, proporcionando el producto del título (92,8 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,80 (sa, 1H), 10,32 (sa, 1H), 8,99-9,14 (m, 1H), 8,95 (d,  $J = 1,51$  Hz, 1H), 8,41 (dd,  $J = 4,78; 1,51$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 7,55$  Hz, 1H), 7,64 (sa, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,39 (dd,  $J = 7,93; 4,91$  Hz, 1H), 7,21 (sa, 1H), 7,04 (sa, 1H), 6,34-6,48 (m, 1H), 6,19-6,31 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 3,58 (sa, 3H).  $m/z$  (APCI+) para  $C_{24}H_{20}N_8O_2 = 453,0$  (M+H) $^+$ .

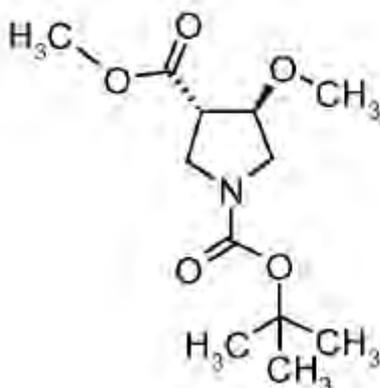
**Ejemplo 9 (Esquema F): Preparación de trifluoroacetato de 1-[(3R,4R)-3-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-iloximetil]-4-metoxi-pirrolidin-1-il propenona**



Etapas 1: Preparación de metiléster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico

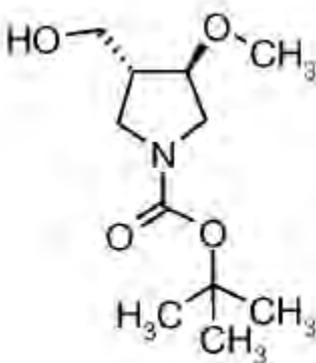


A una solución de metiléster de ácido (*E*)-3-metoxi-acrílico (50 g, 430,6 mmol) en 2-Me-THF (600 ml) y TFA (6,7 ml) a 0 °C, se añadió *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)-bencilamina (204 g, 2 eq) gota a gota. Tras la adición, se dejó que la reacción se calentara a TA y se agitó durante 2 horas. Se transfirió la reacción a un embudo de decantación y se lavó con  $NaHCO_3$  sat. y  $NaCl$  sat., se secó luego sobre  $Na_2SO_4$  y se retiró el disolvente, dejando el producto racémico en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se purificó en  $SiO_2$  (EtOAc al 10 %-35 %/heptano), dando el producto *trans* racémico en forma de un aceite amarillo (82,7 g). La separación de enantiómeros por CFS quiral (Chiralpak AD-H, columna de 4,6 x 250 mm, MeOH al 4 % p/dietilamina al 0,1 %, 14.000 kPa, 3,0 ml/min) dio el producto de isómero individual deseado que se verificó comparándolo con un patrón conocido (34 g, rendimiento del 31,7 %). Rotación específica  $[\alpha]_D^{27} = +23,8^\circ$  (C=1,3, MeOH). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,55-2,63 (m, 2H), 2,69 (dd,  $J = 9,95; 6,42$  Hz, 1H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,51-3,63 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,07-4,12 (m, 1H), 7,22-7,39 (m, 5H).  $m/z$  (APCI+) para  $(C_{14}H_{19}NO_3) = 250,0$  (M+H) $^+$ .

Etapa 2: Preparación de 1-*terc*-butiléster-3-metiléster de ácido (3*S*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

5 Se purgó con nitrógeno una solución de metiléster de ácido (3*S*,4*R*)-1-bencil-4-metoxi-pirrolidin-3-carboxílico (35 g, 140,4 mmol) en etanol (500 ml), y después se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (2 g, 0,1 eq) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de gas hidrógeno a aproximadamente 103,421 kPa (a través de un globo de hidrógeno). Después, se filtró la reacción a través de Celite y se añadió di-*terc*-butildicarbonato (30,9 g, 1 eq) al filtrado resultante lentamente con agitación. Tras una h, se concentró la reacción y se purificó el material en bruto a través de una columna corta de sílice eluyendo con EtOAc al 10 %/heptano para 2 volúmenes, y luego EtOAc/heptano 1:1 hasta que el producto se eluyó completamente. Se combinaron las fracciones del producto y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un aceite claro (35,81 g, rendimiento del 98 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (s, 9H), 3,17 (sa, 1H), 3,23-3,28 (m, 4H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, *J* = 4,78 Hz, 1H). *m/z* (APCI+) para producto menos Boc (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>) = 160,1 (M+H)<sup>+</sup>. Rotación específica: [α]<sub>D</sub> = -12,5 grados (C=0,87, MeOH).

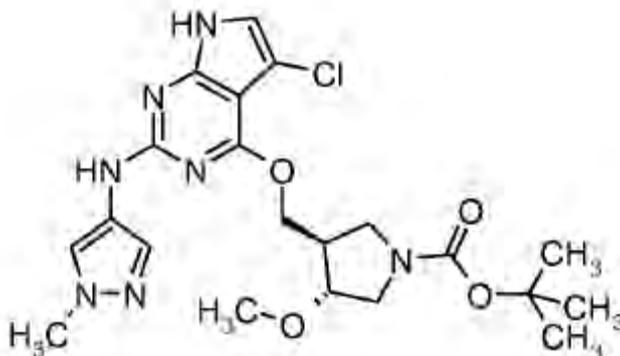
10

Etapa 3: Preparación de *terc*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-hidroximetil-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico

15 Se añadió borohidruro de litio (12,7 g, 4 eq) en porciones a una solución de 1-*terc*-butiléster-3-metiléster de ácido (3*S*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (35,81 g, 138,1 mmol) en THF (600 ml), después se calentó la reacción hasta 60 °C durante 4 horas. Se inactivó la reacción con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaCl sat. y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente y el residuo se purificó a través de un lecho corto de SiO<sub>2</sub> (EtOAc/heptano 3:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite claro (29,35 g, rendimiento del 92 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,46 (s, 9H), 2,37-2,47 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 11,08; 5,29 Hz, 1H), 3,33 (d, *J* = 4,03 Hz, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H), 3,77-3,83 (m, 1H). *m/z* (APCI+) para el producto menos Boc (C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>) = 132,2 (M+H)<sup>+</sup>. Rotación específica: [α]<sub>D</sub> = +9,3 grados (C=0,86, MeOH).

20

Etapa 4: Preparación de *tert*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-iloximetil]-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico



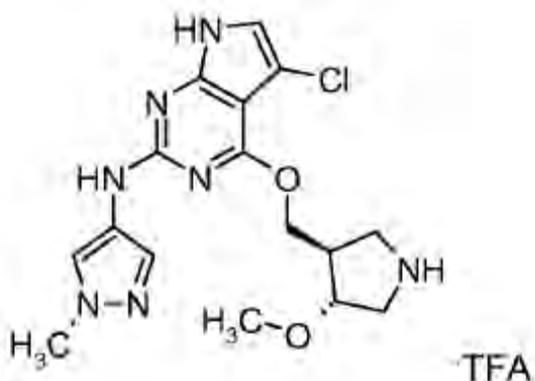
Procedimiento A: (usando calentamiento con microondas)

- 5 A una solución de 2,4,5-tricloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (940 mg, 4,1 mmol) y *tert*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-hidroximetil-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (940 mg, 4,1 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) en un vial de microondas, se añadió *tert*-pentóxido de potasio (25 % p/p en tolueno, 1,6 ml, 3,5 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 15 min. La EMCL mostró una formación cuantitativa de *tert*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-(2,5-dicloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-iloximetil)-4-metoxi-pirrolidin-carboxílico. A esta solución de reacción
- 10 resultante, se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamina (474 mg, 4,9 mmol) y paladacilo de *t*-BuXPhos (110 mg, 0,04 eq mol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 100 °C usando microondas a nivel de absorción normal durante 45 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el filtrado se evaporó, proporcionando un residuo de color oscuro. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 % al 100 % en heptano, proporcionando el compuesto del título (0,78 g, rendimiento del 76 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,50 (sa, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 4,30-4,53 (m, 2H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 3H), 2,71 (sa, 1H), 1,39 (sa, 9H). *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para el producto menos Boc; C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> = 378,1 (M+H)<sup>+</sup> con patrón de isótopos de Cl.
- 15

Procedimiento B: usando calentamiento térmico

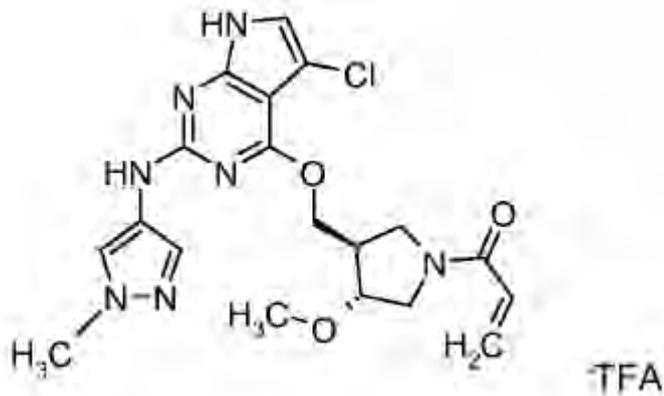
- 20 A una solución de 2,4,5-tricloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (9,28 g, 41,7 mmol) y *tert*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-hidroximetil-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (9,65 g, 41,07 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) en un matraz de fondo redondo, se añadió *tert*-pentóxido de potasio (25 % p/p en tolueno, 80 ml, 167 mmol). La solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La EMCL mostró una formación cuantitativa de *tert*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-(2,5-dicloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-iloximetil)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico. A la solución de reacción resultante, se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamina (4,86 g, 50,1 mmol) y paladacilo de *t*-BuXPhos (1,1 g, 1,067 mmol, 0,04 eq mol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 90 °C en un baño de aceite durante 1 h. Después, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se evaporó el filtrado para eliminar las sustancias volátiles, dando una goma oscura que luego se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptano, dando el compuesto del título (12,4 g, rendimiento del 62 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,51 (sa, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 4,31-4,54 (m, 2H), 3,92 (sa, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 1H), 3,30 (d, *J* = 18,34 Hz, 3H), 2,72 (sa, 1H), 1,39 (sa, 9H). *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> = 378,2 (M+H)<sup>+</sup> con patrón de isótopos de Cl.
- 30

Etapa 5: Preparación de trifluoroacetato de [5-cloro-4-((3*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-amina



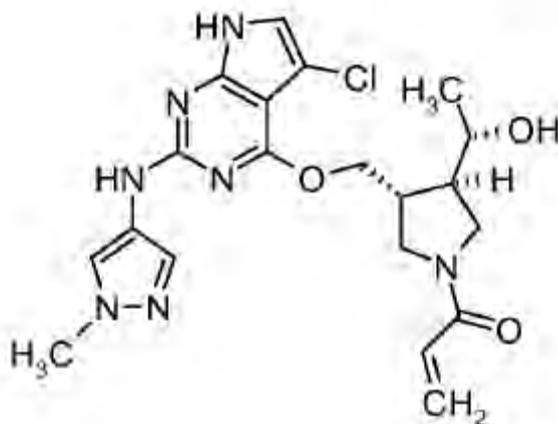
5 A una solución de *tert*-butiléster de ácido (3*R*,4*R*)-3-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-iloximetil]-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (12,40 g, 26 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C, se añadió TFA (10,1 ml, 208 mmol) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se retiraron las sustancias volátiles y se añadió al residuo éter etílico (150 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 2 horas y después se filtró, proporcionando un sólido de color rosa claro. Este se lavó con éter etílico (30 ml) y se secó, proporcionando el compuesto del título (15,69 g, cuant) en forma de una sal TFA. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,56 (sa, 1H), 9,09 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 6,48 Hz, 2H), 4,11 (sa, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,46-3,60 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,15 (dc, *J* = 12,01; 6,02 Hz, 1H) 2,88 (m, *J* = 6,42; 6,42 Hz, 1H). *m/z* (APCI+) para la molécula precursora C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> = 378,2 (M+H)<sup>+</sup> con patrón de isótopos de Cl.

15 Etapa 6: Preparación de trifluoroacetato de 1-[(3*R*,4*R*)-3-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-iloximetil]-4-metoxi-pirrolidin-1-il]propenona

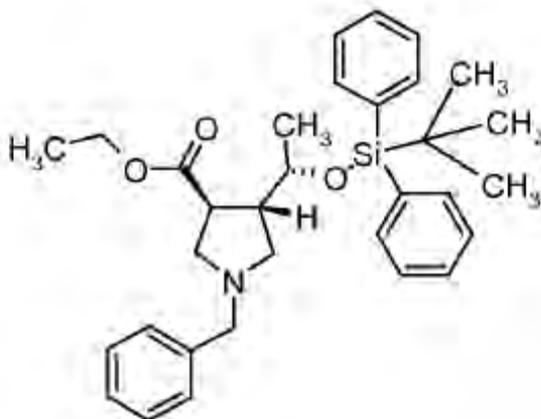


20 Se agitó una mezcla de [5-cloro-4-((3*R*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-il]-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-amina (15,0 g (2 sal TFA)), 24,7 mmol, acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) a 0 °C durante 10 min. Se añadió cloruro de acrilóilo (2,3 ml, 29 mmol, 1,1 eq mol) gota a gota y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (150 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron, dando un sólido que se purificó por CFS (ZymorSPHER HAP 5 μ, 21,2 x 150 mm de columna eluyendo con EtOH al 35 % en CO<sub>2</sub> a 12.000 kPa, caudal de 64 ml/min), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (8,3 g, rendimiento del 78 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,59 (ddd, *J* = 16,75; 10,27, 1,34 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 16,75; 2,32 Hz, 1H), 5,68 (dt, *J* = 10,27; 2,32 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,24 Hz, 2H), 3,82-4,09 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,76 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,31 (d, *J* = 4,65 Hz, 3H), 2,67-2,92 (m, 1H). *m/z* (APCI+) para la molécula precursora C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> = 431,9 (M+H)<sup>+</sup> con patrón de isótopos de Cl.

**Ejemplo 10 (Esquema H): Preparación de 1-((3*R*,4*R*)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-[(1*S*)-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona**



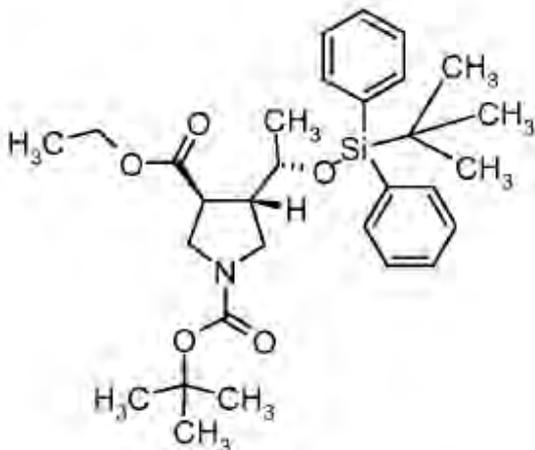
5 Etapa 1: Preparación de etiléster de ácido (3,4-*trans*)-1-bencil-4-[(*S*)-(terc-butil-difenil-silanilo)xi]-etil]-pirrolidin-3-carboxílico



10 A una solución de etiléster de ácido (*E*)-(*S*)-4-(terc-butil-difenil-silanilo)xi)-pent-2-enoico (véase, *Org. Lett.*, 7 (11), 2266, 27,79 g, 73,1 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (400 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,14 ml, 0,2 eq), y se enfrió la solución hasta 0 °C. A esta solución, se añadió *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)bencilamina (37,4 ml, 2 eq) gota a gota. Tras completar la adición, se dejó calentar la reacción a TA y se agitó durante 2 horas. Se transfirió la reacción a un embudo de decantación y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y NaCl sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se retiró el disolvente dejando el producto en forma de un aceite amarillo que se purificó en un lecho corto de SiO<sub>2</sub> (EtOH al 1 %/EtOAc al 5 %/heptano), dando el compuesto del título en forma de un aceite claro (35,9 g), que se tomó directamente para la siguiente reacción.

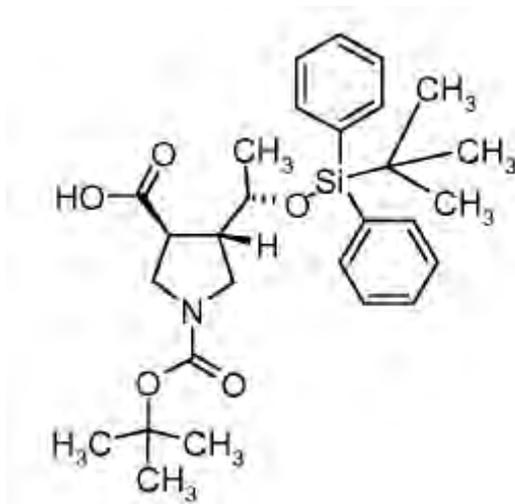
15

Etapa 2: Preparación de 1-*terc*-butiléster-3-etiléster de ácido (3,4-*trans*)-4-[1-((*S*)-*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-pirrolidin-1,3-dicarboxílico



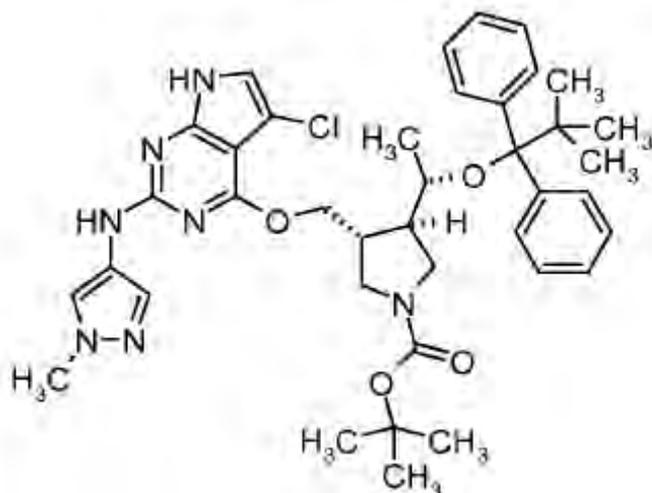
- 5 A una solución de etiléster de ácido *trans*-1-bencil-4-[(*S*)-1-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-pirrolidin-3-carboxílico (35,9 g, 69,6 mmol) en EtOH (200 ml) purgado con nitrógeno, se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>, y después se dispuso la mezcla en el agitador Parr a 50 °C bajo 344,738 kPa de H<sub>2</sub> durante la noche. A continuación, se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se concentró. El aceite resultante se purificó en SiO<sub>2</sub> (EtOAc al 10 %/heptano) y el compuesto del título se aisló en forma de un aceite claro (14,45 g, rendimiento del 39 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,98-1,08 (m, 12H), 1,19-1,25 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,80 Hz, 9H), 2,44-2,69 (m, 1H), 2,93-3,94 (m, 6H), 4,05-4,17 (m, 2H), 7,33-7,48 (m, 6H), 7,60-7,72 (m, 4H). *m/z* (APCI+) para el producto menos Boc (C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Si) = 426,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

Etapa 3: Preparación de *terc*-butiléster de ácido (3,4-*trans*)-3-[(*S*)-1-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-4-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico



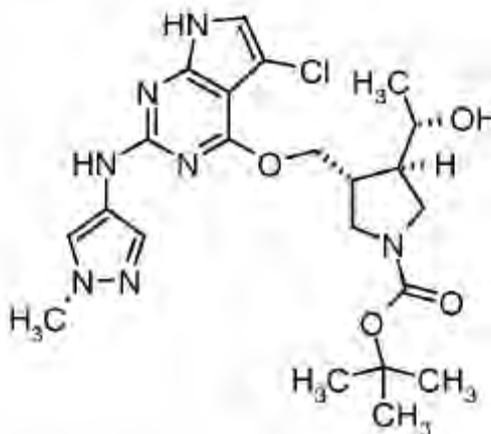
- 15 A una solución de 1-*terc*-butiléster-3-etiléster de ácido *trans*-4-[1-((*S*)-*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-etil]-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (14,45 g, 27,5 mmol) en THF (200 ml), se añadió LiBH (3,15 g, 5 eq) en porciones. La reacción se calentó hasta 60 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. Se extrajo la reacción con EtOAc y se lavaron los compuestos orgánicos con NaCl sat., se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El aceite resultante se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (EtOAc/heptano 1:1) y el compuesto del título se aisló en forma de un aceite claro (11,6 g, rendimiento del 87 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,02-1,10 (m, 12H), 1,46 (d, *J* = 4,04 Hz, 9H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,34-2,47 (m, 1H), 2,96-3,30 (m, 2H), 3,38-3,60 (m, 4H), 3,88 (dc, *J* = 6,19; 6,02 Hz, 1H), 3,95 (cd, *J* = 6,27; 2,91 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 6H), 7,66-7,72 (m, 4H). *m/z* (APCI+) para producto menos Boc (C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si) = 384,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20

Etapa 4: Preparación de 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato



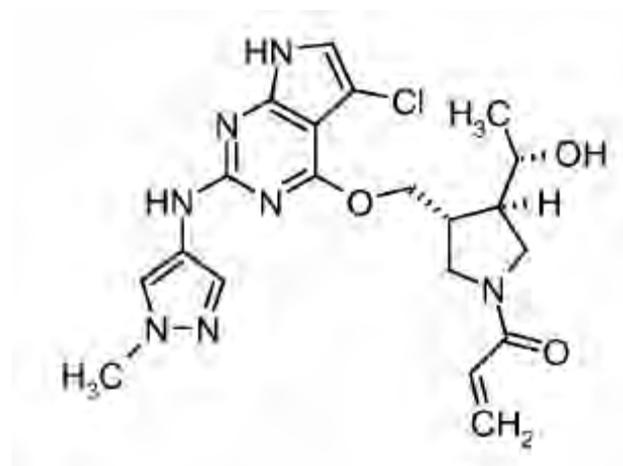
- 5 A una solución de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[(*S*)-1-(*tert*-butil-difenil-silanilo)xi]etil-4-hidroxi)metil-pirrolidin-1-carboxílico (413 mg, 0,85 mmol) y 2,4,5-tricloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (950 mg, 1 eq) en 1,4-dioxano, se añadió *t*-pentóxido de potasio (4 eq de una solución 1,7 M en tolueno) y se agitó la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 1-metil-1H-pirazol-4-ilamina (152 mg, 1,2 eq) y paladaciclo de *t*-BuXPPOS (48 mg, 0,015 eq) y se calentó la reacción en un microondas durante 1 hora a 140 °C. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con agua, NaCl sat. y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retiraron las sustancias volátiles al vacío y el residuo se purificó en SiO<sub>2</sub> (EtOH al 5%/EtOAc), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (575 mg, rendimiento del 55 %). *m/z* (APCI+) para el producto menos Boc (C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Si) = 731,1; 733,1 (M+H)<sup>+</sup>.
- 10

Etapa 5: Preparación de 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil)-((*S*)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato (3,4-*trans*)-*tert*-butílico



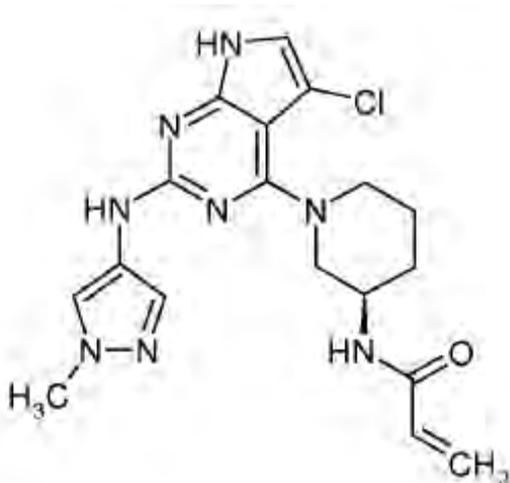
- 15 Se trató 3-((*S*)-1-(*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil-4-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato (3,4-*trans*)-*tert*-butílico (575 mg, 0,784 mmol) con TBAF (1 M en THF 2,36 ml, 3 eq) a 50 °C hasta que se completó la retirada de TBDPS, después se concentró, y el residuo se purificó en SiO<sub>2</sub> (EtOH al 5%/EtOAc), proporcionando el compuesto del título que se usó tal cual en la siguiente etapa.

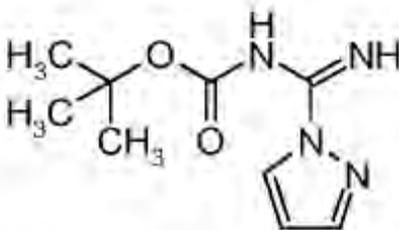
Etapa 6: Preparación de 1-[(3,4-*trans*)-3-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-iloximetil]-4-((*S*)-1-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-propenona



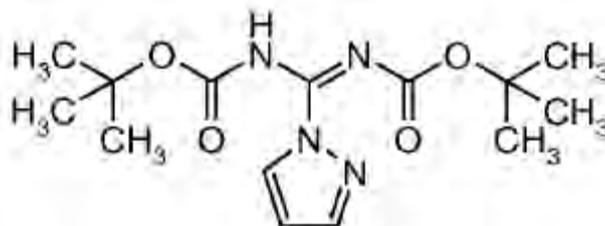
La adición de TFA/DCM 1:1 a 3-(((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-((*S*)-1-hidroxi)etil)pirrolidin-1-carboxilato (3,4-*trans*)-*tert*-butilico para eliminar el grupo Boc produjo (*S*)-1-((3,4-*trans*)-4-(((5-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-3-il)etanol en bruto. Se retiraron las sustancias volátiles al vacío y después se disolvió el residuo en DMF y base de Hunig (0,54 ml, 4 eq) seguido de la adición de cloruro de acrilóilo (64  $\mu$ l, 1,0 eq). La reacción se filtró y se purificó por CFS quiral (columna Chiralcel OD-H 4,6 x 100 mm 5  $\mu$ , EtOH al 20 %, 12.000 kPa, 5,0 ml/min), proporcionando los dos diastereómeros individuales en forma de sólidos blancos. Pico 1: 48 mg, (13,8 %) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-17 mm)  $\delta$  ppm 1,09 (d,  $J = 6,10$  Hz, 3H), 2,05-2,23 (m, 1H), 2,57-2,75 (m, 1H), 3,17 (dd,  $J = 12,46; 7,88$  Hz, 1H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 7H), 4,30-4,39 (m, 1H), 4,94 (dd,  $J = 8,14; 4,83$  Hz, 1H), 5,66 (dd,  $J = 10,30; 2,16$  Hz, 1H), 6,11 (dd,  $J = 16,66; 2,16$  Hz, 1H), 6,48-6,62 (m, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,29$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,87 (sa, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,46 (sa, 1H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_3$ ) 446,1 (M+H) $^+$ . Pico 2: 42 mg, (12 %) RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO-17 mm)  $\delta$  ppm 1,10 (dd,  $J = 6,36; 3,56$  Hz, 3H), 2,07-2,24 (m, 1H), 2,54-2,73 (m, 1H), 3,28-3,45 (m, 2H), 3,69-4,07 (m, 7H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 6,11 (ddd,  $J = 16,78; 2,29; 2,03$  Hz, 1H), 6,49-6,63 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 9,04 (s, 1H), 11,47 (sa, 1H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_3$ ) = 446,1 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 11 (Esquema G): Preparación de *N*-[(3*R*)-1-{5-cloro-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}]piperidin-3-il]prop-2-enamida**

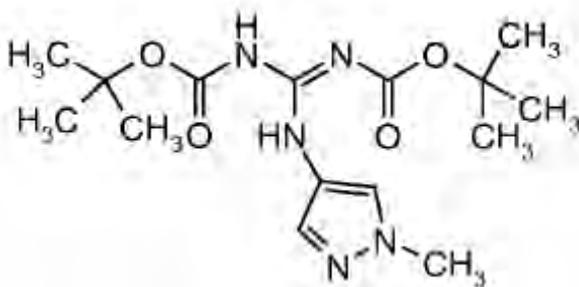


Etapa 1: Preparación de (1*H*-pirazol-1-ilcarbonoimidoil)carbamato *tert*-butílico

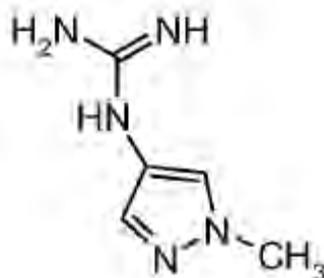
- 5 A una solución de (Boc)<sub>2</sub>O (61 g, 0,28 mol) en THF (1 l), se añadió DMAP (17 g, 0,14 mol) y Et<sub>3</sub>N (42 g, 0,42 mol). Tras agitar durante 30 min, se añadió clorhidrato de 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (20 g, 0,14 mol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 horas. Después, se concentró la reacción al vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml). Se lavó la solución con NH<sub>4</sub>Cl ac. (250 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en EtOAc (200 ml), proporcionando el compuesto del título (22 g, rendimiento del 74,8 %) en forma de un sólido blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de [(*Z*)-1*H*-pirazol-1-ilmetiliden]biscarbamato di-*tert*-butílico

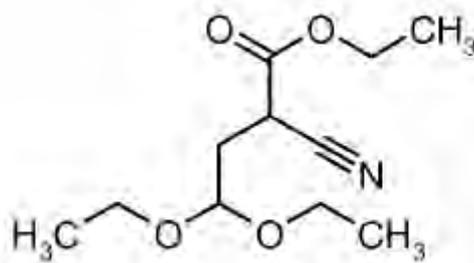
- 10 Se añadió una solución en THF (50 ml) de (1*H*-pirazol-1-ilcarbonoimidoil)carbamato *tert*-butílico (17 g, 0,08 mol) a una suspensión en THF (50 ml) de NaH al 60 % (6,4 g, 0,16 mol) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura en el intervalo de -5 °C ~ 0 °C. A continuación, se añadió BoC<sub>2</sub>O (34,6 g, 0,16 mol) en THF (60 ml), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 20 horas. Se añadió ácido acético (10 ml) y se agitó durante 20 min. Tras la eliminación de las sustancias volátiles, se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml) y se lavó la solución con NaHCO<sub>3</sub> ac. (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (17,5 g, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite amarillo. El material en bruto se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de {(*E*)-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]metiliden}biscarbamato di-*tert*-butílico

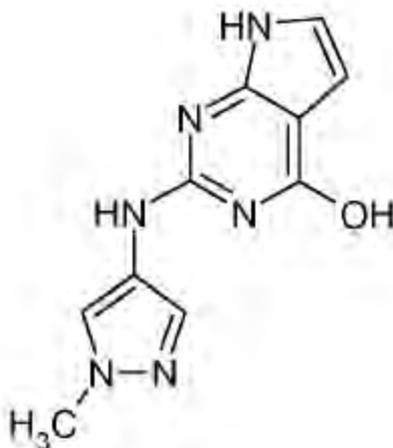
- 20 Se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (11,7 g, 0,12 mol) en porciones a una solución de [(*Z*)-1*H*-pirazol-1-ilmetiliden]biscarbamato di-*tert*-butílico (17,5 g, 0,056 mol) en MeCN (100 ml). Se agitó la mezcla durante 20 horas y después se filtró, proporcionando el compuesto del título (17,5 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)guanidina

5 A una solución de {(E)-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]metililiden}biscarbamato di-*tert*-butílico (17,5 g, 50 mmol) en DCM (50 ml), se añadió TFA (50 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la reacción a TA y se agitó durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad, proporcionando el compuesto del título en bruto (17,5 g, cuant) en forma de un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 7,81-7,82 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato etílico

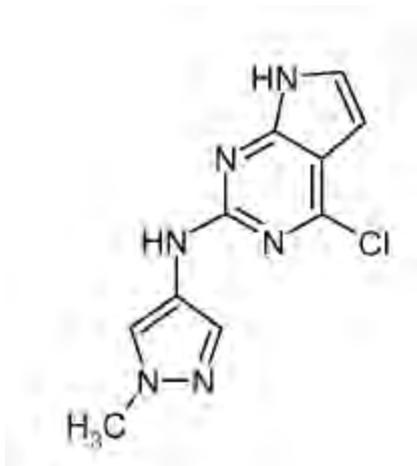
10 Se calentó una mezcla de 2-cianoacetato etílico (1.000 g, 8,84 mol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (400 g, 2,03 mol), KI (33,4 g, 0,201 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280 g, 2,03 mol) a reflujo durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.000 ml) y se separó el precipitado resultante por filtración, y se lavó el filtrado con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se retiró el disolvente al vacío y se destiló el residuo, dando el compuesto del título (136 g, rendimiento del 29,2 %) en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 6: Preparación de 2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol

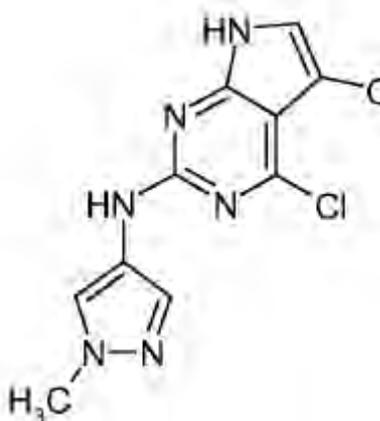
15  
20 A una solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)guanidina en bruto (17,5 g, en bruto) y 2-ciano-4,4-dietoxibutanoato etílico (13,08 g, 0,06 mol) en EtOH (50 ml), se añadió CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH (150 ml, 0,06 mol) a 20 °C, y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 20 h. Se ajustó el pH a 2 mediante HCl (6 M) y se agitó durante 30 min. A continuación, se ajustó el pH a 7-8 mediante NaOH acuoso (1 M). Se filtró la mezcla de reacción y se secó la torta del filtro al vacío, proporcionando un primer lote de producto puro. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 13:1, proporcionando el compuesto del título (los lotes combinados produjeron 5 g, rendimiento del 43,5 % en dos etapas). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

11,21 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,67-6,68 (m, 1H), 6,22-6,24 (m, 1H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 7: Preparación de 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina

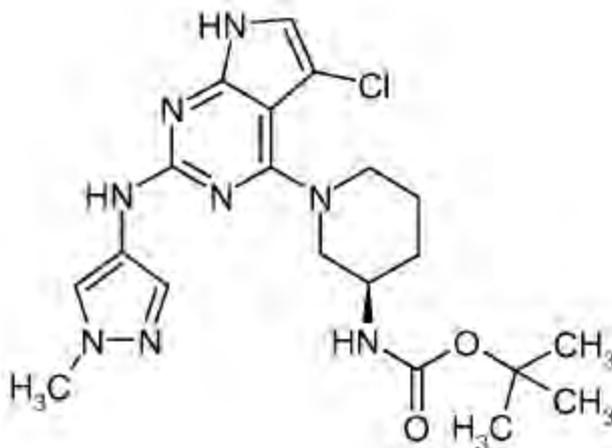


- 5 Se agitó una solución de 2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ol (5 g, 0,02 mol) en POCl<sub>3</sub> (50 ml) a 120 °C durante 4 h. Tras la eliminación del POCl<sub>3</sub> por evaporación rotatoria, se añadió agua (37 ml). Se ajustó el pH a 10 con NaOH ac. (2 mol/l, 30 ml) y después se extrajo con EtOAc/THF (2:1, tres x 200 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a sequedad, proporcionando el compuesto del título (2,8 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido marrón, que se usó tal cual en la siguiente etapa.
- 10 Etapa 8: Preparación de 4,5-dicloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



- 15 A una solución de 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina (2 g, 8 mmol) en DMF (35 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (1,28 g, 9,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante la noche. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la solución con EtOAc (tres x 25 ml), y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (0,5 g, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido gris. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,99 (sa, 1H), 9,62 (sa, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,35 (s, 3H). *m/z* para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> = 283,0 (M+H)<sup>+</sup>.

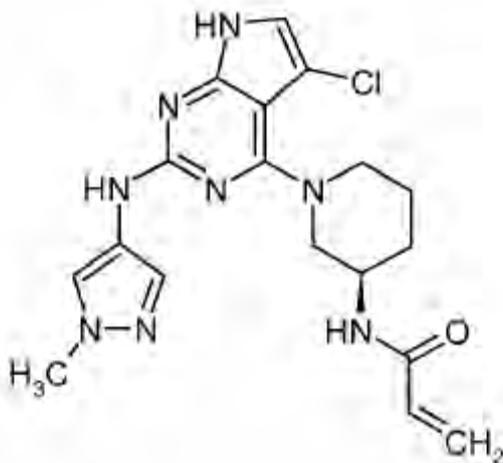
Etapa 9: Preparación de (1-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piperidin-3-il)carbamato *terc*-butílico



5 Se calentó una solución de 4,5-dicloro-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (85 mg, 0,30 mmol), piperidin-3-ilcarbamato (*R*)-*terc*-butílico (90 mg, 0,45 mmol) y DIEA (75  $\mu$ l, 0,45 mmol) en DMSO (0,60 ml) a 120 °C en un microondas durante 10 min. Se vertió la solución de reacción en agua y se filtró. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Se combinaron y se purificaron los sólidos mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente del 1 % al 5 % de (NH<sub>4</sub>OH al 10 % en MeOH) en DCM, dando el compuesto del título (59 mg, rendimiento del 44 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,38 (sa, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,69 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (sa, 1H), 2,85 (t, *J* = 11,25 Hz, 1H), 2,75 (t, *J* = 11,13 Hz, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,70 (t, *J* = 12,10 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,31 (sa, 1H). *m/z* (APCI+) para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 447,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

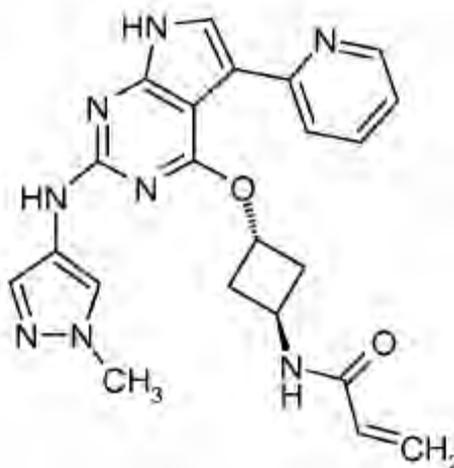
15 Etapa 10: Preparación de *N*-[(3*R*)-1-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piperidin-3-il]prop-2-enamida



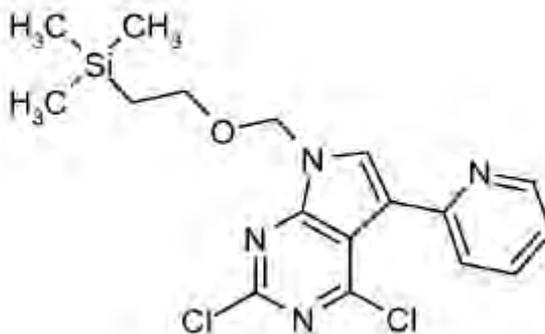
20 Se añadió una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,31 ml, 1,3 mmol) a una solución de (1-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}piperidin-3-il)carbamato *terc*-butílico (56 mg, 0,12 mmol) en metanol (1,3 ml). Tras 24 h, se concentró la mezcla a sequedad por evaporación rotatoria. El residuo resultante se suspendió en EtOAc (2,5 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 0,3 ml). Se añadió cloruro de acrilóilo (13  $\mu$ l, 0,16 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó, dando el compuesto del título (39 mg, rendimiento del 69 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,40 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,82 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 6,19-6,31 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* = 10,03; 2,45 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 12,23 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 12,72 Hz, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 11,25 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 11,13 Hz, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 1H). *m/z* (APCI+) para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>8</sub>O = 401,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 12 (Esquema I): Preparación de *N*-[*trans*-3-({2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]prop-2-enamida**



**Etapa 1: Preparación de 2,4-dicloro-5-(piridin-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina**

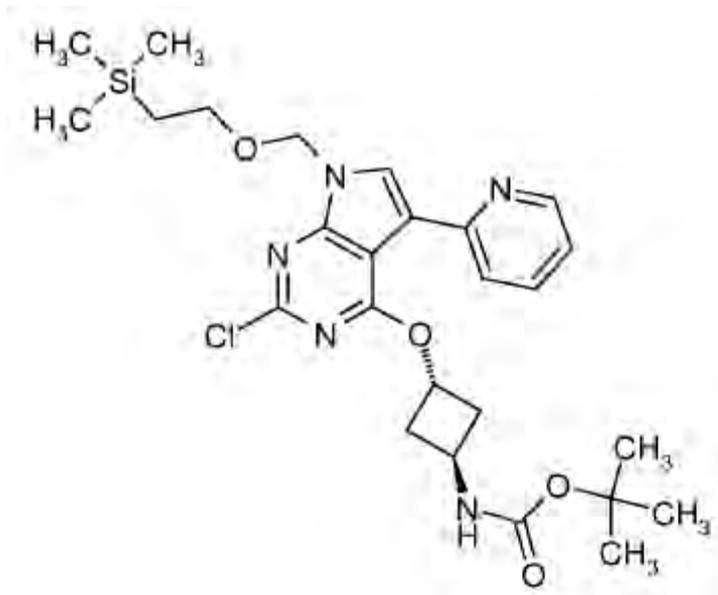


5

A una solución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1,0 g, 2,25 mmol), como la preparada en el Ejemplo 5, etapa 1, en THF (11 ml), se añadió (trifenilfosfin)paladio (0) (131 mg, 0,113 mmol) y bromuro de piridin-2-il-cinc (II) (9 ml, 4,5 mmol, solución 0,5 M en THF), que después se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 3 horas. Se añadió EtOAc (10 ml) y se lavó la mezcla resultante con agua (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (tres x 10 ml), y luego se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 1 M (20 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 %-50 %/heptano), dando el compuesto del título en forma de un aceite claro (378 mg, rendimiento del 43 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,59-8,71 (m, 1H) 8,21 (s, 1H) 7,89 (td, *J* = 7,77; 1,89 Hz, 1H) 7,70 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H) 7,39 (ddd, *J* = 7,52; 4,86; 1,01 Hz, 1H) 5,67 (s, 2H) 3,50-3,67 (m, 2H) 0,79-0,95 (m, 2H) -0,17-0,00 (m, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OCl<sub>2</sub>Si = 395,00/397,00 (M+H)<sup>+</sup>.

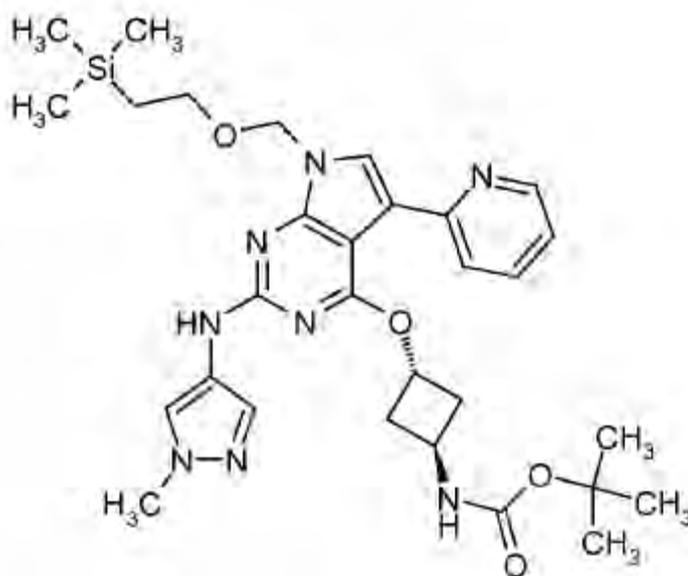
15

Etapa 2: Preparación de (trans-3-[[2-cloro-5-(piridin-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil)carbamato *terc*-butílico



5 A una solución de 2,4-dicloro-5-(piridin-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (318 mg, 0,804 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml), se añadió (*trans*-3-hidroxiciclobutil)carbamato *terc*-butílico y hexametildisilizano de potasio (642 mg, 3,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (tres x 10 ml) y se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se separaron, dando el compuesto del título (485 mg, rendimiento del 110 %). El material en bruto se usó para el siguiente etapa. *m/z* (APCI+) para C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>ClSi = 546,2 (M+H)<sup>+</sup>.

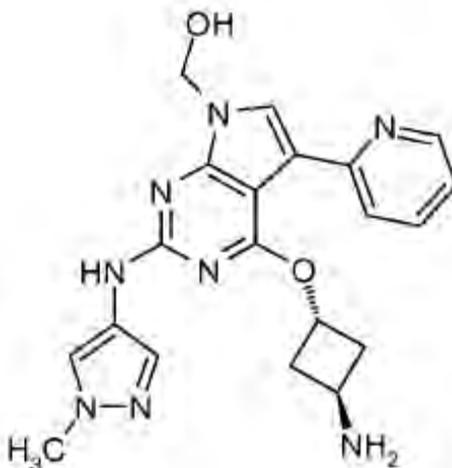
Etapa 3: Preparación de {*trans*-3-[[2-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil)carbamato *terc*-butílico



15 A una solución de (*trans*-3-[[2-cloro-5-(piridin-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil)carbamato *terc*-butílico (439 mg, 0,804 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) en un vial apto para microondas, se añadieron 1-metil-1H-pirazol-4-amina (78,1 mg, 0,804 mmol) seguida de carbonato de cesio (524 mg, 1,61 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (73,3 mg, 0,08 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfin)xanteno (46,3 mg, 0,08 mmol), y se calentó la mezcla resultante en el microondas a 140 °C durante 45 minutos. Se enfrió la reacción a TA, se filtró a través de un lecho corto de celite y se separó en un aceite oscuro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 %-100 %/heptano, a continuación, metanol al 10 % en EtOAc),

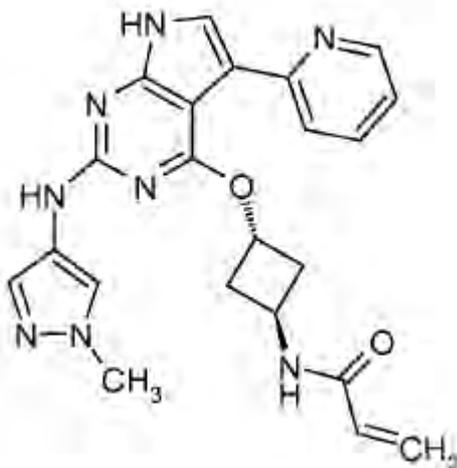
proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (365 mg, rendimiento del 75 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9,03-9,14 (m, 1H), 8,44-8,55 (m, 1H), 8,00-8,09 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 5,45-5,53 (m, 2H), 5,35-5,42 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,45-3,56 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 4H), 1,31 (s, 9H), 0,74-0,81 (m, 2H), -0,20 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_4\text{Si} = 607,2$  (M+H) $^+$ .

Etapa 4: Preparación de 4-[(*trans*-3-aminociclobutil)oxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metanol



A una solución de {*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}carbomato *tert*-butílico (359 mg, 0,592 mmol) en DCM (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la reacción hasta obtenerse un aceite oscuro, dando el compuesto del título que se usó como tal para la siguiente etapa.  $m/z$  (ESI+) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2 = 407,0$  (M+H) $^+$ .

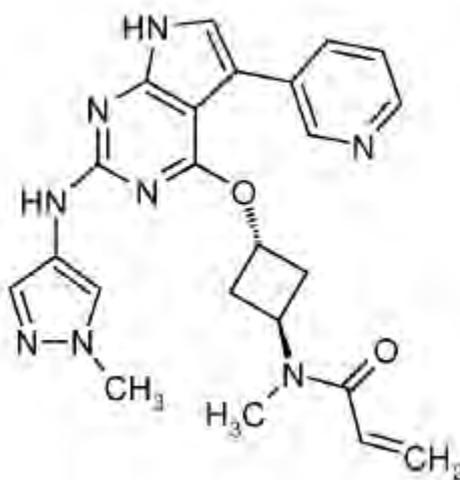
Etapa 5: Preparación de *N*-[*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil]prop-2-enamida



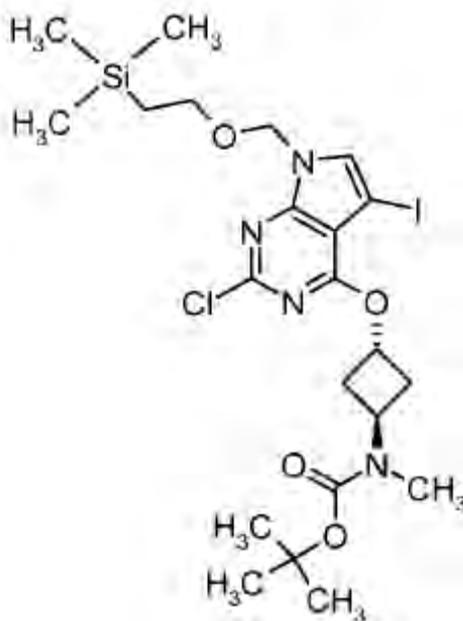
A una solución de 4-[(*trans*-3-aminociclobutil)oxi]-2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]metanol en acetato de etilo (5 ml), se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se añadió cloruro de acrilóilo (53,6 mg, 0,592 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron las sustancias volátiles, dando *N*-[*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil]prop-2-enamida. A continuación, se añadió etanol (10 ml) al residuo, seguido de carbonato de potasio hasta que el pH de la mezcla de reacción fue de aproximadamente 12. A continuación, se agitó la mezcla de

reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se separó el sólido y se concentraron las sustancias volátiles al vacío y se purificaron mediante el procedimiento de CFS preparativa usando una columna Zymor, Inc. Pyr/diol, 150 x 21,2 mm, de 5 µm usando el etanol/CO<sub>2</sub> con caudal de 50,0 ml/min usando gradiente de rampa de etanol del 20 %-40 % a 4 %/min, mantenido el etanol al 40 % durante 0,5 min, que después se liofilizó, proporcionando el compuesto del título (18,8 mg, rendimiento del 7,4 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO) δ ppm 11,41-11,96 (m, 1H), 8,88-9,01 (m, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,21-6,32 (m, 1H), 6,09-6,15 (m, 1H), 5,61-5,67 (m, 1H), 5,52-5,60 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 3H), 2,52-2,56 (m, 4H). *m/z* (ESI+) para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 13 (Esquema J): Preparación de *N*-metil-*N*-[*trans*-3-({2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]prop-2-enamida**



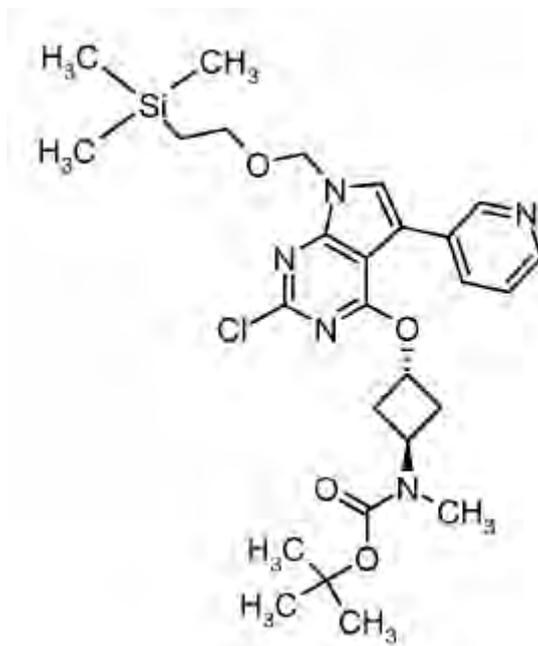
Etapa 1: Preparación de *trans*-3-[(2-cloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]metilcarbamato *tert*-butílico



15 A una solución de 2,4-dicloro-5-yodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (416 mg, 0,94 mmol), tal como se preparó en el Ejemplo 5, etapa 1, en THF (10 ml), se añadió (*trans*-3-hidroxiciclobutil)metilcarbamato *tert*-butílico (175 mg, 0,94 mmol) y hexametildisilazano de potasio (560 mg, 2,8 mmol, 3,0 eq mol), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se inactivó la reacción con salmuera (3 ml) y se agitó durante 10 min, y se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y agua (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, dando un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida

(eluyendo con un gradiente de diacetato de yodobenceno 0 EtOAc al 100 % en heptano), dando el compuesto del título (452 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,80 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,38 (t,  $J = 6,54$  Hz, 1H), 4,86 (sa, 1H), 3,44-3,59 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,27-2,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,71-0,97 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClNN}_4\text{O}_4\text{Si} = 509,0$  (M+H) $^+$ .

5 Etapa 2: Preparación de (*trans*-3-[(2-cloro-5-(piridin-3-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil)metilcarbamato *terc*-butílico

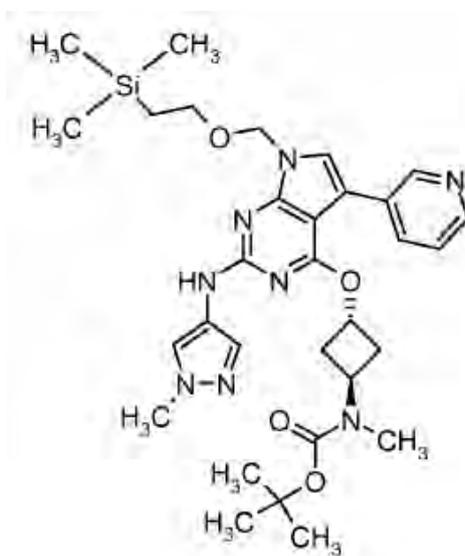


Se agitó una mezcla de (*trans*-3-[(2-cloro-5-iodo-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil)metilcarbamato *terc*-butílico (450 mg, 0,7 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (95 mg, 0,8 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), agua (3 ml), carbonato de sodio (94 mg, 0,9 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (54 mg, 0,07 mmol) y se calentó hasta 70 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (60 ml) y agua (15 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó, dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptano), dando el compuesto del título (304 mg, rendimiento del 73 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,90 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1H), 8,53 (dd,  $J = 4,71$ ; 1,41 Hz, 1H), 8,12 (dt,  $J = 8,01$ ; 1,86 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J = 7,82$ ; 4,89 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,40 (t,  $J = 6,60$  Hz, 1H), 4,67 (sa, 1H), 3,52-3,65 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,59-2,71 (m, 2H), 2,21-2,37 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,82-0,93 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{Si} = 560,2$  (M+H) $^+$ .

10

15

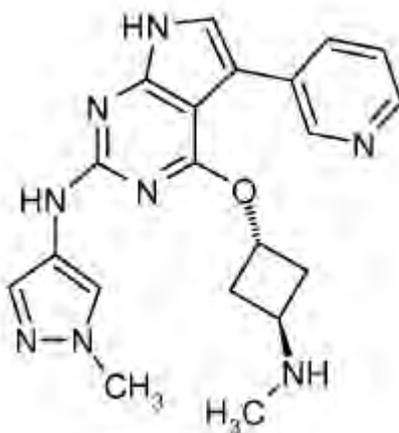
Etapa 3: Preparación de metil(*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil)carbamato *terc*-butílico



20

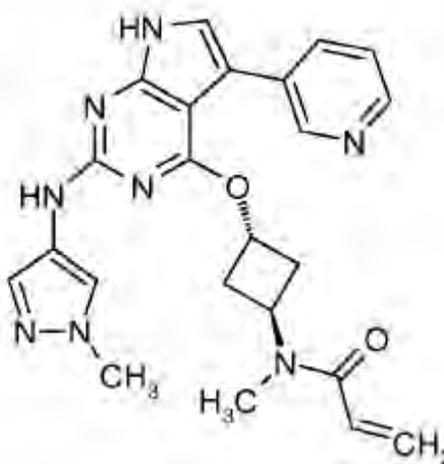
5 A un vial de reacción apto para microondas, se añadieron (*trans*-3-[[2-cloro-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*al*pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]metil]carbamato *terc*-butílico (300 mg, 0,54 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (57 mg, 0,59 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (349 mg, 1,1 mmol), Xantphos (32 mg, 0,1 eq mol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (50 mg, 0,1 eq mol). Se lavó el vial de reacción abundantemente con nitrógeno, se tapó, se agitó y se calentó hasta 140 °C usando microondas durante 45 min. Después, se enfrió la reacción y se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (8 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptano), dando el compuesto del título (255 mg, rendimiento del 77 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,71 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 4,77; 1,59 Hz, 1H), 8,10 (dt, *J* = 7,98; 1,88 Hz, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,76; 4,83 Hz, 1H), 5,54 (sa, 2H), 5,42 (sa, 1H), 4,66 (sa, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53-3,68 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,56-2,72 (m, 2H), 2,22-2,41 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,78-0,94 (m, 2H), -0,10 (s, 9H). *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>Si = 621,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de 4-[[*trans*-3-(metilamino)ciclobutil]oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



15 A una solución de metil{*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]carbamato *terc*-butílico (250 mg, 0,4 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TFA (0,33 ml). Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se retiraron las sustancias volátiles al vacío, dando un residuo, que se disolvió en metanol (8 ml). Se añadieron agua (4 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (223 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiraron las sustancias volátiles al vacío, dando el compuesto del título que se usó como material en bruto en la siguiente etapa.

Etapa 5: Preparación de *N*-metil-*N*-[[*trans*-3-[(2-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino]-5-piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil]prop-2-enamida

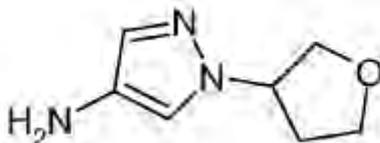


25 Se repartió 4-[[*trans*-3-(metilamino)ciclobutil]oxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(piridin-3-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina en bruto (0,4 mmol) entre agua (8 ml) y acetato de etilo (15 ml). Se añadió cloruro de acrilóilo (36 μl, 0,44 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, proporcionando un residuo que se purificó por CFS (columna ZymorSpher Diol Monol, 150 x

21,2 mm, 5  $\mu$ m a 35 °C, eluyendo con un gradiente de EtOH al 20 %-50 % a 5 %/min en CO<sub>2</sub> a 14.000 kPa con un caudal de 60 ml/min, dando el compuesto del título (7,4 mg, rendimiento del 4 %). RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-17 mm)  $\delta$  ppm 11,64 (sa, 1H), 8,87-9,00 (m, 2H), 8,43 (d,  $J$  = 3,96 Hz, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 7,26 Hz, 1H), 7,87 (sa, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (sa, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,59-6,80 (m, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 5,65 (sa, 2H), 5,47 (sa, 1H), 3,74-3,88 (m, 3H), 3,07 (sa, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,72 (sa, 2H), 2,29-2,46 (m, 2H).  $m/z$  (APCI+) para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

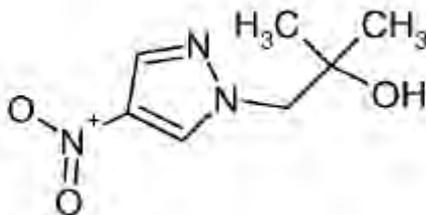
#### Procedimientos experimentales para productos intermedios clave

##### Preparación 1. Preparación de 1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-amina



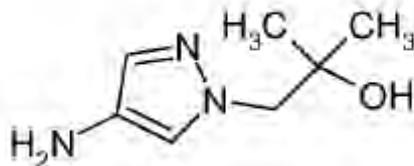
10 A una solución de 4-nitropirazol (1 g, 8,8 mmol), 3-hidroxi-tetrahidrofurano (779 mg, 8,8 mmol) y trifetilfosfina (2,81 g, 10,56 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,27 g, 1 mmol) gota a gota, y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción y se purificó sobre SiO<sub>2</sub> (EtOAc al 30 %/heptano), dando 4-nitro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol en forma de un aceite claro. Se disolvió el aceite en EtOH (30 ml) y se hidrogenó a través de un cubo H con Pd/C al 10 % a 206,843 kPa de H<sub>2</sub> durante 3 horas. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo sobre SiO<sub>2</sub> (EtOH al 1 %-10 %/EtOAc), dando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite naranja. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2,10-2,21 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 4H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,76-4,85 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H).  $m/z$  (APCI+) para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O 154,1 (M+H)<sup>+</sup>.

##### Preparación 2. Preparación de 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol



20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (2,0 g, 18 mmol). Se añadió DCM (60 ml), seguido de Et<sub>3</sub>SiCl (3,4 ml, 20 mmol) y luego NMM (3 ml, 27 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 36 horas. Se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml), y se extrajo la capa acuosa con DCM (dos x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras la filtración, se retiraron los disolventes al vacío, manteniendo la temperatura del baño a 22 °C. Se dispuso el producto intermedio bajo un vacío de 1,33 kPa durante 15 min, proporcionando (aprox. 18 mmol, rendimiento del 100 %) de ((1-cloro-2-metilpropan-2-il)oxi)triethylsilano en forma de un aceite amarillo pálido. Este material se usó tal cual en la siguiente etapa.

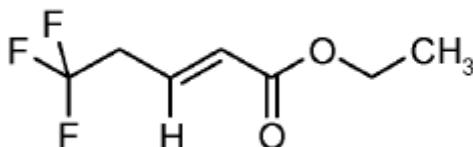
30 Se disolvió 4-nitro-1H-pirazol (2,1 g, 18,4 mmol) en DMF (30 ml, 0,61 M). Se enfrió esta solución a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió NaH (810 mg, 20 mmol) en porciones. Se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la solución durante 30 min a TA. Se añadió ((1-cloro-2-metilpropan-2-il)oxi)triethylsilano (aprox. 18 mmol) gota a gota como una solución en DMF (10 ml) durante 15 min y se controló la reacción por CCF. A TA durante una noche, no se observó reacción mediante CCF ni mediante EMCL. Se calentó la reacción hasta 110 °C durante 1 hora y después hasta 126 °C durante 1 h. La EMCL mostró la formación de un producto de R<sub>f</sub> superior, que se cree que es el producto basado en un fragmento observado a M+H = 186. Se enfrió la reacción hasta la TA y se vertió sobre hielo (20 g) y salmuera (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (cuatro veces). Se lavó el extracto orgánico combinado con salmuera (una vez). Tras secar sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró el material, proporcionando un aceite ámbar. La RMN en bruto de la mezcla indicó que el producto principal era 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol, y no el siliéter. Se purificó el producto por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 12 %-60 % en heptano, proporcionando el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 60 % en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 1,24 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+) para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 186 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 3. Preparación de 1-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol**

Se disolvió 2-metil-1-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (2,0 g, 10,8 mmol) en MeOH (50 ml), y se añadió Pd/C al 10 % (240 mg). Se ajustó un globo de hidrógeno sobre la reacción, y se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se comprobó la reacción mediante el procedimiento APCI polar, y la EMCL mostró un avance del 70 %, quedando un 30 % del material de partida. Se añadieron otros 200 mg de Pd/C al 10 % y se volvió a cargar el globo con hidrógeno nuevo. Tras 4 h, la reacción se completó. Se filtró la reacción a través de Celite, lavando con MeOH (tres x 50 ml), y se concentró el filtrado combinado a sequedad. Se realizó la purificación por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de MeOH al 3 %-20 % en DCM. Se combinaron las fracciones puras y se concentraron, proporcionando el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido púrpura. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 1,14 (s, 6H), 3,92 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (s, 1H);  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} = 156,0$  (M+H) $^+$ .

**Preparación 4. Preparación de (trans)-3-(hidroximetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxilato *terc-butílico***

15

**Etapa 1: Preparación de (2E)-5,5,5-trifluoropent-2-enoato etílico**

A una suspensión agitada de NaH (60 % en aceite, 2,15 g, 53,5 mmol) en THF seco (50 ml), se añadió acetato de etil(dietoxifosforilo) gota a gota (11 g, 49 mmol) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 10 min y después se enfrió hasta -70 °C. Se añadió una solución de 3,3,3-trifluoropropanal (5,0 g, 44,5 mmol) en THF seco (50 ml) a la mezcla a -70 °C. Tras la adición, se dejó la mezcla agitada calentándose hasta -20 °C durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso al 5 % (100 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (300 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc = 100:1), dando el compuesto del título (3,0 g, 37 %) en forma de un aceite incoloro.

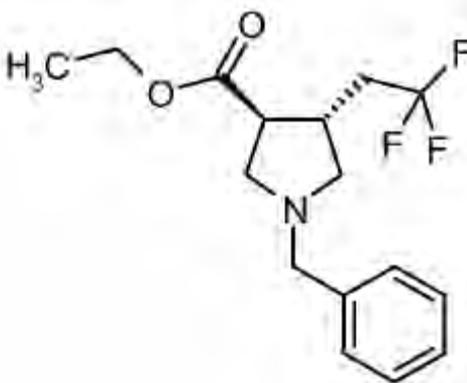
**Etapa 2: Preparación de (trans)-1-bencil-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-carboxilato etílico**

A una solución agitada de (2E)-5,5,5-trifluoropent-2-enoato etílico (3,0 g, 16,5 mmol) y TFA (0,38 g, 3,3 mmol) en DCM (40 ml), se añadió {bencil[(trimetilsilil)metil]amino}metanol gota a gota (7,8 g, 33 mmol) a 0 °C durante un período de 30 min. Tras la adición, se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. La CCF (éter de petróleo: EtOAc 10:1) indicó que el (2E)-5,5,5-trifluoropent-2-enoato etílico se había consumido. Se lavó la mezcla de reacción con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

30

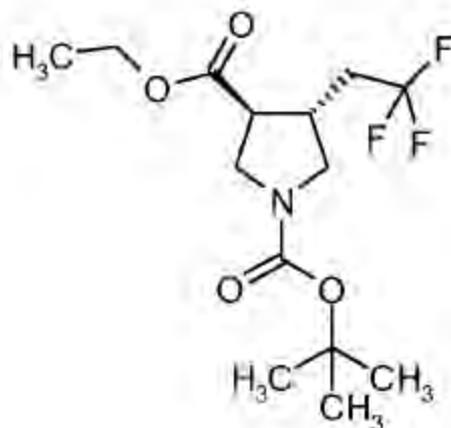
cromatografía de columna (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc = 100:1 a 10:1), dando el compuesto del título (5,1 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 3: Preparación de *trans*-1-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-carboxilato etílico

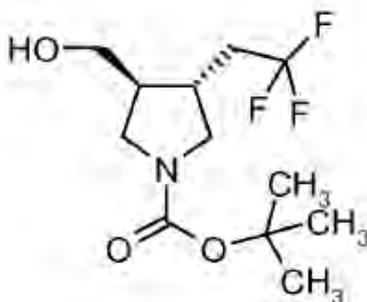
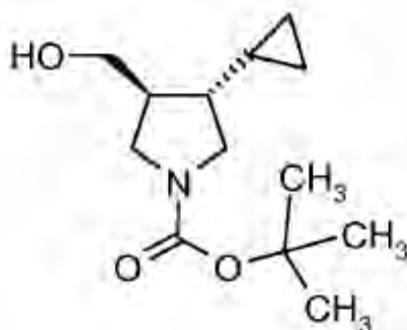


- 5 Se agitó una mezcla de *trans*-1-bencil-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-carboxilato etílico (5,1 g, 16,5 mmol), Pd(OH)<sub>2</sub> (1,5 g) y Boc<sub>2</sub>O (5,4 g, 24,8 mmol) en EtOH (100 ml) a 50 °C bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (344,738 kPa) durante la noche. La CCF (éter de petróleo: EtOAc 5:1) indicó que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla y la torta se lavó con EtOH (100 ml). Se combinó el filtrado y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc = 50:1 a 10:1), dando el compuesto del título (3,9 g, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro.

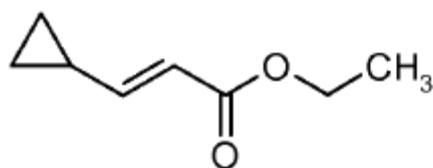
Etapa 4: Preparación de (*trans*)-3-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxilato *terc*-butílico



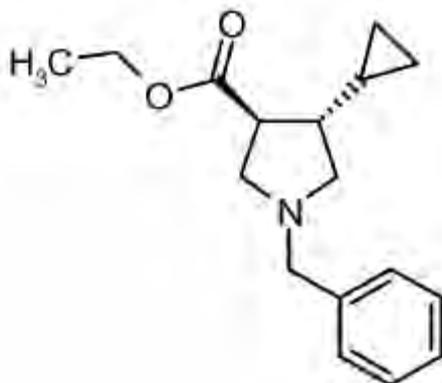
- 15 Se sometió a reflujo una mezcla de *trans*-1-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-carboxilato etílico (3,9 g, 12 mmol) y LiBH<sub>4</sub> (1,26 g, 60 mmol) en THF seco (75 ml) durante la noche. La CCF (éter de petróleo:EtOAc 5:1) indicó que la reacción de había completado. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (75 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 20:1 a 3:1), dando el compuesto del título (1,7 g, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,75-4,73 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> = 227,9 (M<sup>-</sup>Bu+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 5. Preparación de (*trans*)-3-ciclopropil-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato *terc*-butílico****Etapa 1: Preparación de (*2E*)-3-ciclopropilacrilato etílico**

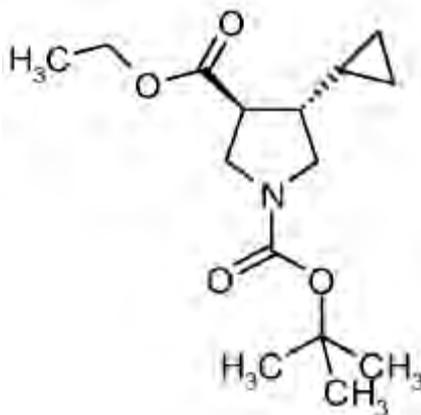
- 5 A una suspensión agitada de NaH (60 % en aceite, 2,1 g, 51,5 mmol) en THF seco (50 ml), se añadió acetato de etil(dietoxifosforilo) gota a gota (10,6 g, 47,1 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 0,5 horas y se añadió gota a gota una solución de ciclopropanocarbaldéido (3,0 g, 42,9 mmol) en THF seco (50 ml). Tras la adición, se agitó la mezcla a TA durante 16 h. A continuación, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl al 5 % (100 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 30:1), dando el compuesto del título (5,3 g, rendimiento del 88,3 %) en forma de un aceite incoloro.

**Etapa 2: Preparación de *trans*-1-bencil-4-ciclopropilpirrolidin-3-carboxilato etílico**

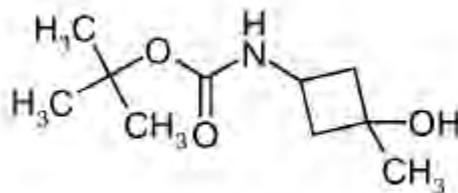
- 15 A una solución agitada de (*2E*)-3-ciclopropilacrilato etílico (5,3 g, 37,9 mmol) y TFA (0,43 g, 3,79 mmol) en DCM (100 ml), se añadió gota a gota {bencil[(trimetilsilil)metil]amino}metanol (13,5 g, 56,8 mmol) a 0 °C. Tras la adición, se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. La CCF (éter de petróleo:EtOAc 10:1) indicó el consumo de la mayor parte del (*2E*)-3-ciclopropilacrilato etílico. Se inactivó la mezcla de reacción con una NaHCO<sub>3</sub> sat. (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 50:1 a 30:1), dando el compuesto del título (5,8 g, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 3: Preparación de 3-etil(*trans*)-4-ciclopropilpirrolidin-1,3-dicarboxilato 1-*terc*-butílico

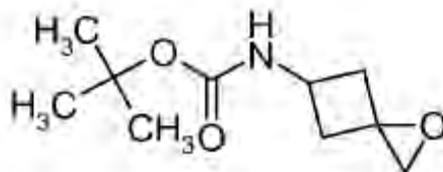
5 Se agitó una mezcla de *trans*-1-bencil-4-ciclopropilpirrolidin-3-carboxilato etílico (4,5 g, 15,9 mmol), Pd(OH)<sub>2</sub> (1,2 g) y Boc<sub>2</sub>O (5,2 g, 23,9 mmol) en EtOH (100 ml) a 50 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> (344,738 kPa) durante la noche. La CCF (éter de petróleo:EtOAc 5:1) indicó que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla y se lavó la torta con EtOH (100 ml). Se combinó el filtrado y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 100:1 a 50:1), dando el compuesto del título (3,7 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: Preparación de (*trans*)-3-ciclopropil-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato *terc*-butílico

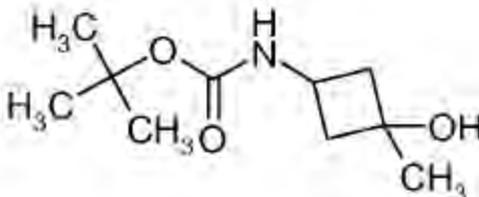
10 Se sometió a reflujo una mezcla de 3-etil(*trans*)-4-ciclopropilpirrolidin-1,3-dicarboxilato 1-*terc*-butílico (9,2 g, 13 mmol) y LiBH<sub>4</sub> (1,37 g, 65 mmol) en THF seco (75 ml) durante la noche. La CCF (éter de petróleo:EtOAc 5:1) indicó que la reacción se había completado. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (75 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 20:1 a 3:1), dando el compuesto del título (2,4 g, 76 %) en forma de un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 3,80-3,78 (d, 1H), 3,64-3,49 (m, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,94-1,81 (d, 1H), 1,44-1,42 (d, 9H), 1,14-1,23 (m, 1H), 0,67-0,62 (m, 1H), 0,50-0,48 (d, 2H), 0,14-0,08 (m, 2H). *m/z* (APCI+) para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> = 186,0 (M-<sup>t</sup>Bu+H)<sup>+</sup>.

Preparación 6. Preparación de *terc*-butiléster de ácido (3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-carbámico

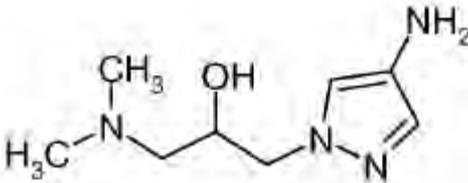
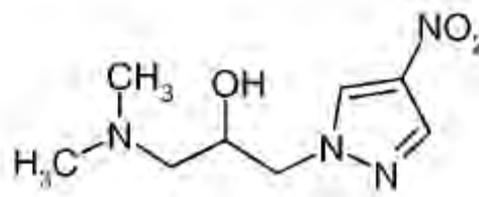
20

Etapa 1: Preparación de *tert*-butiléster de ácido (1-oxa-espiro[2,3]hex-5-il)-carbámico

5 Se enfrió una solución de *tert*-butiléster de ácido (3-metilen-ciclobutil)-carbámico (4,27 g, 23,3 mmol) en diclorometano (95 ml) hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (grado técnico al 77 %, 5,84 g, 26 mmol) en pequeñas porciones. Tras agitar a 0 °C durante 1,5 horas, se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (50 ml), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (30 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 30-100 % en heptano), proporcionando el compuesto del título (2,84 g, 61 %) en forma de un sólido blanco. La RMN mostró una mezcla ~ 1:1 de isómeros N,O-*cis/trans*. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (d, J = 1,26 Hz, 9H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,67-2,83 (m, 4H), 3,97-4,36 (m, 1H), 4,77 (sa, 1H).

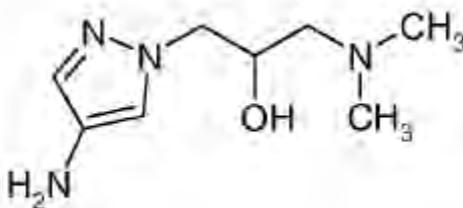
Etapa 2: Preparación de *tert*-butiléster de ácido (3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)-carbámico

15 Se disolvió *tert*-butiléster de ácido (1-oxa-espiro[2,3]hex-5-il)-carbámico (mezcla *cis/trans* ~1:1, 3,93 g, 19,7 mmol) en THF anhidro (100 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. A esto se añadió una solución 1 M de trietilborohidruro de litio en THF (25 ml) mediante un embudo de adición, durante 10 min, y luego se agitó la mezcla a 0 °C durante 3,5 horas. Cuando todavía estaba enfriada a 0 °C, se añadieron 30 ml de agua desionizada gota a gota durante 5 minutos para inactivar la reacción. Tras calentar hasta la TA, se añadió carbonato de potasio sólido para saturar la fase acuosa, lo que permitió la separación de las capas. Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (THF y EtOAc) sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40-80 % en heptanos), proporcionando el compuesto del título (3,16 g, 80 %) en forma de un sólido blanco. La RMN mostró una proporción de 55:45 de isómeros N,O-*cis/trans*. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm [1,37 (s) y 1,41 (s), 3 H conjuntamente] 1,44 (s, 9H), 1,66 (sa, 1H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,42-2,54 (m, 2H).

25 Preparación 7. Preparación de 1-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-3-(dimetil amino)propan-2-olEtapa 1: Preparación de 1-(dimetilamino)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

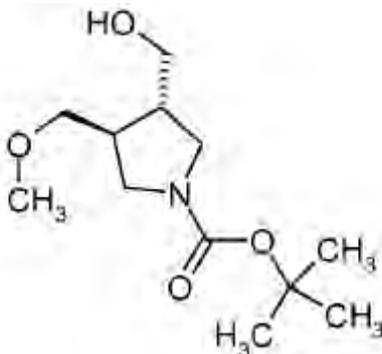
A una solución de 3-(dimetilamino)propan-1,2-diol (934 mg, 7,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml), se añadieron Bu<sub>2</sub>SnO (42 mg, 0,16 mmol), cloruro de tosilo (1,49 g, 7,84 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,10 ml, 7,92 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se inactivó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (dos x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionando 3-dimetilamino-2-hidroxi-4-metilbencenosulfonato; [*m/z* (APCI<sup>+</sup>) = 274,10 (M+H)<sup>+</sup>]. Se disolvió el residuo en THF (10 ml), luego se añadieron DBU (2,56 ml, 16,6 mmol) y 4-nitro-1*H*-pirazol (602 mg, 5,32 mmol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min. Después, se inactivó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (dos x 30 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (526 mg, rendimiento del 46 %) que se usó sin purificación. *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> = 215,10 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2: Preparación de 1-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-(dimetilamino)propan-2-ol**

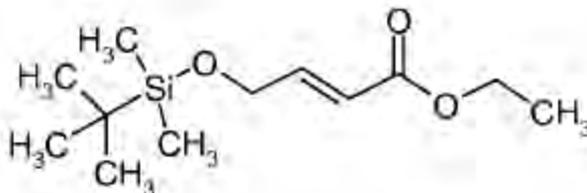


Se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (25 mg) a una solución de 1-(dimetilamino)-3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (526 mg, 2,46 mmol) en EtOH (3 ml) y se agitó la mezcla a TA bajo un globo de H<sub>2</sub> durante 5 h. Se filtró la mezcla a través de Celite. Se concentró el filtrado, dando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite naranja (452 mg, 100 %) que se usó en bruto en etapas posteriores. *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O = 185,10 (M+H)<sup>+</sup>.

**Preparación 8. Preparación de *tert*-butil-3-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato**

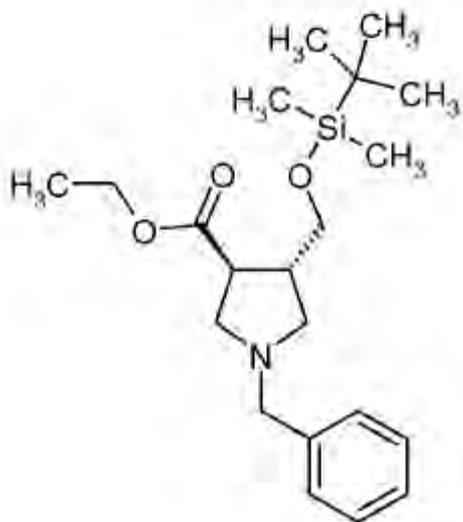


**Etapa 1: Preparación de (2*E*)-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)but-2-enoato etílico**



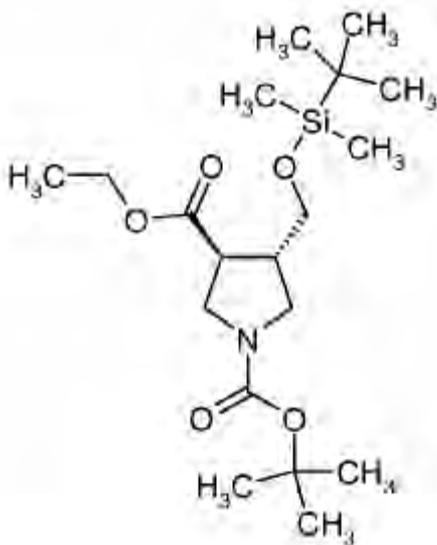
Se añadieron DIEA (2,75 ml, 16,6 mmol) y LiCl (5,54 g, 129 mmol) a una solución de *tert*-butildimetilsililoxiacetaldehído (3,22 g, 18,5 mmol) y dietilmetilfosonoacetato (4,66 g, 22,2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml), y se agitó la mezcla a TA durante 24 h. Se inactivó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 25 %/heptano, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,27 g, rendimiento del 72 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,91 (dt, *J* = 15,42; 3,49 Hz, 1H), 6,01 (dt, *J* = 15,61; 2,27 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 3,27; 2,27 Hz, 2H), 4,12 (c, *J* = 7,22 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,18 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de *trans*-etil-1-bencil-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)pirrolidin-3-carboxilato

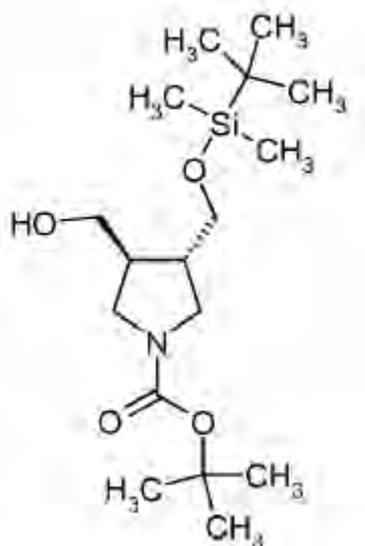


A una solución de (*2E*)-4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}but-2-enoato etílico (3,27 g, 13,4 mmol) y *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (4,14 g, 17,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), se añadió TFA (0,280 ml, 3,64 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción a TA durante una noche. Se inactivó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (dos x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20 %/heptano, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,61 g, rendimiento del 53 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08-7,41 (m, 5H), 4,10 (c, *J* = 7,13 Hz, 2H), 3,42-3,73 (m, 4H), 2,37-2,90 (m, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (d, *J* = 1,26 Hz, 6H).

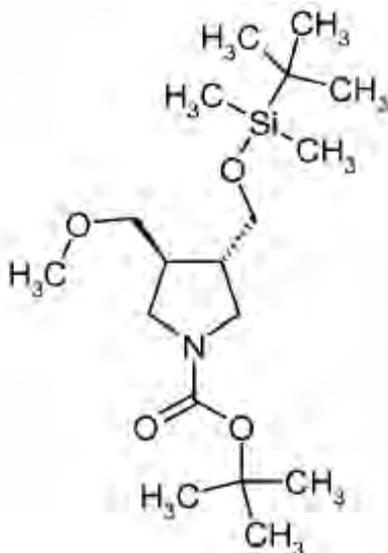
Etapa 3: Preparación de *trans*-1-*tert*-butil 3-etil-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato



A una solución de *trans*-etil-1-bencil-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)pirrolidin-3-carboxilato (mezcla *trans*) (3,25 g, 8,61 mmol) en EtOH (40 ml), se añadieron Pd(OH)<sub>2</sub> (300 mg) y Boc<sub>2</sub>O (1,90 g, 8,61 mmol). Se agitó la mezcla bajo H<sub>2</sub> (344,738 kPa, 50 °C) durante una noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 5 %-10 %/heptano, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,08 g, rendimiento del 92 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 4,13-4,25 (m, 2H), 3,65 (m, 5H), 3,14-3,29 (m, 1H), 2,84-3,00 (m, 1H), 2,47-2,70 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (td, *J* = 7,11; 2,64 Hz, 3H), 0,85-0,92 (m, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 4: Preparación de *trans-terc*-butil-3-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato

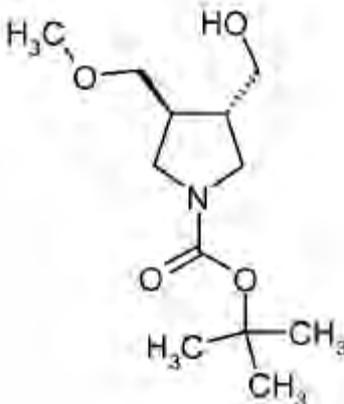
Se añadió  $\text{LiBH}_4$  (911 mg, 39,7 mmol) a una solución de *trans*-1-*terc*-butil-3-etil-4-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (3,08 g, 7,95 mmol) en THF (25 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la TA, luego se inactivó con agua (15 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (dos x 80 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío, dando un aceite incoloro. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 30 %/heptano, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,34 g, rendimiento del 86 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 3,73 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,90-3,09 (m, 2H), 2,04-2,32 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (d,  $J = 1,01$  Hz, 6H).

Etapa 5: Preparación de *trans-terc*-butil-3-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato

Se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (0,110 g, 0,28 mmol), NaOH acuoso al 50 % (20 ml) y dimetilsulfato (0,325 ml, 3,41 mmol) a una solución de *trans-terc*-butil-3-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato (0,982 g, 2,84 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Se agitó la reacción a TA durante una noche. La CCF mostró que quedaba parte del material de partida, por lo que se añadió más dimetilsulfato (0,150 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 3 h. Se añadió  $\text{NH}_3\text{OH}$  acuoso (30 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a TA durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (dos x 30 ml). Se secó la capa orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 10 %/heptano, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (451 mg, rendimiento del 44 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 3,60-3,70 (m, 1H), 3,55 (sa, 2H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,05-3,23

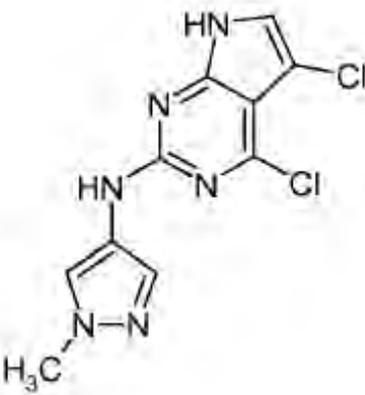
(m, 2H), 2,22-2,40 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,43-1,49 (m, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 6: Preparación de *trans-terc*-butil-3-(hidroximetil-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato

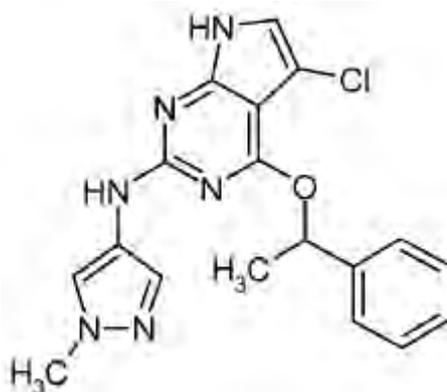


- 5 Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 2,45 ml, 2,45 mmol) a una solución de *trans-terc*-butil-3-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato (290 mg, 0,81 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se inactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto en bruto se usó sin purificación en etapas posteriores.

Preparación alternativa de 4,5-dicloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



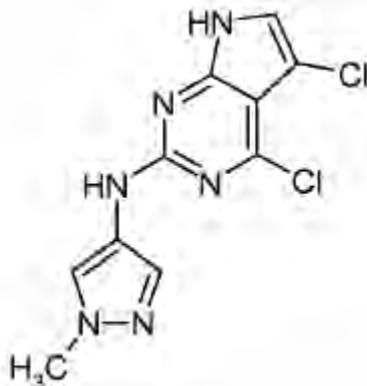
- 10 Etapa 1: Preparación de 5-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(1-feniletoksi)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-2-amina



- 15 A una solución de 2,4,5-tricloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3,00 g, 13,4 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml), se añadió *t*-pentóxido de potasio (31,2 ml, 1,7 M en tolueno) seguido de 1-feniletanol (1,62 ml, 13,4 mmol). Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. Al mismo recipiente de reacción, se añadieron 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (1,96 g, 20,2 mmol) y paladacilo BrettPhos (214 mg, 0,020 mmol), y se burbujeó gas de nitrógeno a través

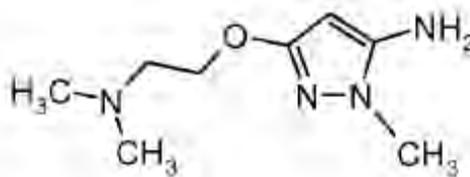
de la mezcla de reacción durante 5 min. Luego se cerró herméticamente la mezcla de reacción y se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Se separó un precipitado de color negro por filtración y se lavó con EtOAc. Se combinaron los filtrados combinados y se diluyeron con agua (75 ml), se extrajeron en EtOAc (2 x 75 ml), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 30 %-100 % en heptanos), dando el compuesto del título (1,76 g, 34 %) en forma de una espuma verde.  $m/z$  (APCI+) para  $C_{18}H_{17}ClN_6O = 369,1/370,2$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2: Preparación de 4,5-dicloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina**

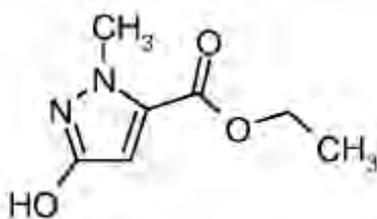


Se suspendió 5-cloro-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(1-feniletoksi)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina (1,65 g, 4,47 mmol) en  $POCl_3$  (9 ml) y se calentó la reacción hasta 70 °C durante 40 min, luego se siguió calentando hasta 100 °C durante 0,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se concentró al vacío y se diluyó con agua (50 ml). Se añadió  $NH_4OH$  hasta ajustar el pH ~ 8 y se extrajo la mezcla con EtOAc (tres x 75 ml), y se concentró bajo presión reducida. Al concentrar, se formó un precipitado que se separó por filtración, y se concentró el filtrado y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 30 %-100 % en heptanos, proporcionando el compuesto del título (282 mg, rendimiento del 22 %). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,96 (sa, 1H), 9,58 (sa, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).  $m/z$  (APCI+) para  $C_{10}H_8Cl_2N_6 = 283,15$  (M+H)<sup>+</sup>.

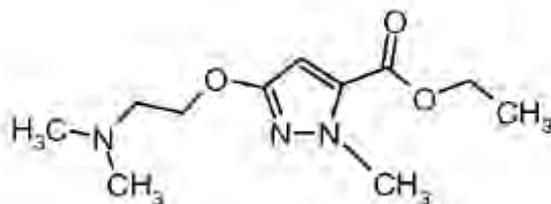
**Preparación 9. Preparación de 3-[2-(dimetilamino)etoxil]-1-metil-1H-pirazol-5-amina**



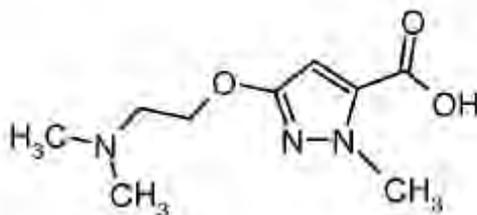
**Etapa 1: Preparación de 3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato etílico**



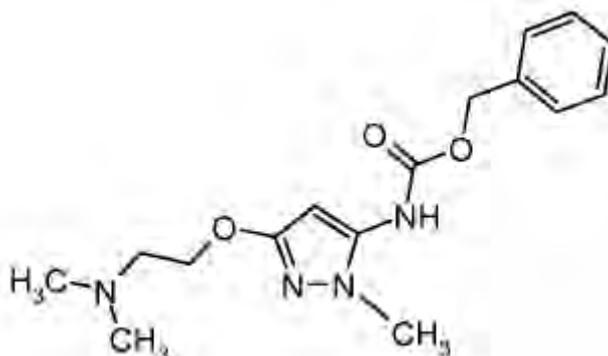
A una solución de but-2-inedioato dietílico (100 g, 0,588 mol) en una mezcla de EtOH (600 ml) y agua (600 ml), se añadió una solución de clorhidrato de 1,1-dimetilhidrazina (68 g, 0,705 mol) y NaOH (28,2 g, 0,705 mol) en agua (150 ml) gota a gota a 0 °C durante un período de 20 min. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min y a 20 °C durante 60 min. A la mezcla de reacción, se añadió EtOAc (800 ml) y se agitó. Se separó la mezcla y se concentró la capa acuosa. Se disolvió el residuo en HCl 1 N (1 l) y se agitó a TA durante 90 min. Se añadió  $CH_2Cl_2$  (500 ml) y se agitó la mezcla, se separó y se concentró la capa acuosa. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/EtOAc 10:1~3:1), dando el compuesto del título (17 g, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato etílico

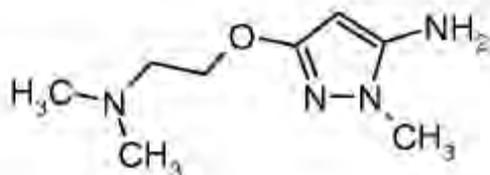
- 5 A una solución agitada de 3-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato etílico (10 g, 58,8 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (5,76 g, 64,7 mmol) y PPh<sub>3</sub> (21,6 g, 82,3 mmol) en THF anhidro (200 ml), se añadió DIAD (16,6 g, 82,3 mmol) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1), dando el compuesto del título (5,6 g, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite marrón.

Etapa 3: Preparación de ácido 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

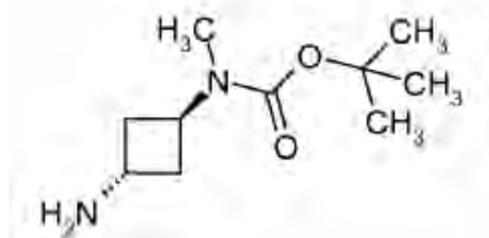
- 10 Se disolvió KOH (2,09 g, 37,4 mmol) en EtOH (30 ml) y, a esta solución, se añadió 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato etílico (4,5 g, 18,7 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante una noche. A la mezcla de reacción, se añadió HCl concentrado (3,1 ml) con agitación, y se filtró la suspensión resultante y se lavó la torta con EtOH (dos x 20 ml). Se concentró el filtrado, dando el compuesto del título (3,3 g, rendimiento del 83 %) en forma de una goma marrón.

Etapa 4: Preparación de bencil(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato

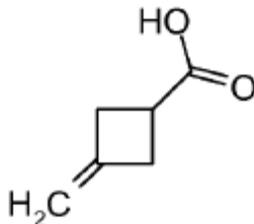
- 20 A una solución agitada de ácido 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (3,3 g, 15,5 mmol) y trietilamina (2,35 g, 23,2 mmol) en tolueno seco (50 ml), se añadió DPPA (4,69 g, 17 mmol) bajo N<sub>2</sub> y se sometió la mezcla a reflujo durante 1 h. Tras la adición de alcohol bencílico (3,35 g, 31 mmol), se sometió la mezcla a reflujo durante una noche. Se concentró la mezcla al vacío, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 30:1), dando el compuesto del título (1,42 g, rendimiento del 29 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 5: Preparación de 3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1H-pirazol-5-amina

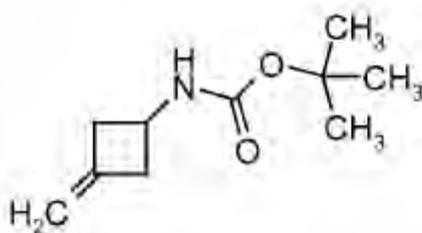
- 5 Se hidrogenó una mezcla de (3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato bencílico (1,42 g, 4,46 mmol) y Pd/C al 10 % (0,2 g) en MeOH (40 ml) con un globo de H<sub>2</sub> completamente inflado a TA durante una noche. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío, dando el compuesto del título (0,65 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,04 (s, 1H), 4,19-4,16 (t, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,45 (sa, 2H), 2,67-2,64 (t, 2H), 2,32 (s, 6H). *m/z* para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O = 185,14 (M+H)<sup>+</sup>.

Preparación 10. Preparación de (trans-3-aminociclobutil)metilcarbamato terc-butílico

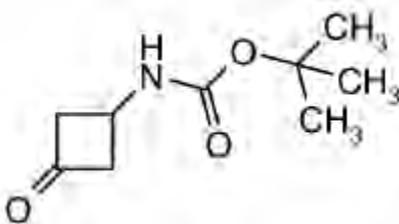
- 10 Etapa 1: Preparación de ácido 3-metilidenciclobutanocarboxílico



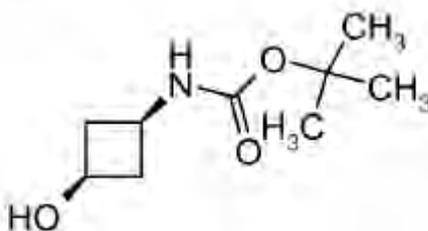
- 15 A una solución de 3-metilidenciclobutanocarbonitrilo (110 g, 1,18 mol) en etanol (500 ml) y agua (500 ml), se añadió hidróxido de potasio (264 g, 4,7 mol), y se sometió la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Se retiró el etanol bajo presión reducida, y luego se enfrió la solución hasta una temperatura inferior a 10 °C y se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1. Se extrajo la mezcla con EtOAc (dos x 500 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (132 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de (3-metilidenciclobutil)carbamato terc-butílico

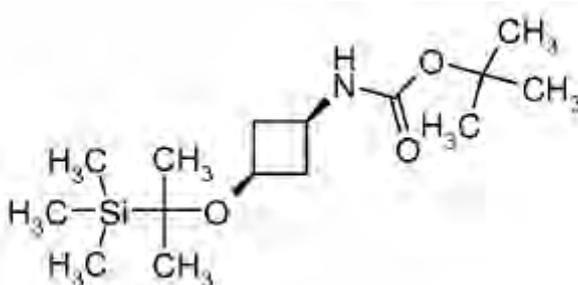
- 20 A una solución de ácido 3-metilidenciclobutanocarboxílico (132 g, 1,17 mol) y Et<sub>3</sub>N (178 g, 1,76 mol) en alcohol *terc*-butílico (1 l), se añadió gota a gota DPPA (574 g, 1,41 mol) y se sometió la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Después, se inactivó la mezcla con agua (100 ml). Tras retirar el alcohol *terc*-butílico, se trató el residuo con NH<sub>4</sub>Cl sat. (500 ml), y se recogió el precipitado sólido resultante, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y NaHCO<sub>3</sub> sat., dando el compuesto del título (165 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Preparación de (3-oxociclobutil)carbamato *terc*-butílico

5 A una solución de (3-metilidenciclobutil)carbamato *terc*-butílico (165 g, 0,91 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml) y MeOH (1000 ml), se burbujeó O<sub>3</sub> a -78 °C hasta que la solución se volvió de color azul. La CCF (éter de petróleo: EtOAc = 10:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Luego se burbujeó gas nitrógeno a través de la reacción para retirar el exceso de O<sub>3</sub>, y después se inactivó la mezcla con Me<sub>2</sub>S (200 ml) y se agitó durante una hora. Se concentró la solución, dando un residuo, que se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y agua, proporcionando el compuesto del título (118 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido blanco.

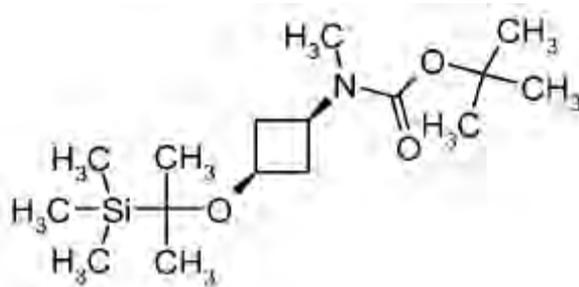
Etapa 4: Preparación de (*cis*-3-hidroxiciclobutil)carbamato *terc*-butílico

10 A una solución de (3-oxociclobutil)carbamato *terc*-butílico (100 g, 54 mmol) en THF (2000 ml) a -72 °C, se añadió gota a gota una solución de trisec-butilhidridoborato de litio (648 ml, 1 M) en THF durante 1,5 h. Se dejó calentar la solución resultante hasta la TA y se agitó durante otra 1 h. La CCF (éter de petróleo: EtOAc = 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se inactivó la reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso. Se añadieron agua (1000 ml) y EtOAc (2000 ml) a la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, dando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna con éter de petróleo: EtOAc de 10:1 a 1:2, proporcionando el compuesto del título (62 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido blanco.

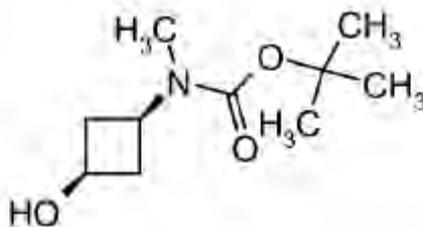
Etapa 5: Preparación de {*cis*-3-[1-metil-1-(trimetilsilil)etoxi]ciclobutil}carbamato *terc*-butílico

20 A una solución de (*cis*-3-hidroxiciclobutil)carbamato *terc*-butílico (62 g, 0,33 mol) en piridina (1 l), se añadió TBSCl (159 g, 1,056 mol). Tras la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La CCF (éter de petróleo: EtOAc = 2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Luego se concentró la reacción y se diluyó con EtOAc (1 l), y se separó la capa orgánica y se lavó con agua (tres x 300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad, dando el compuesto del título en bruto (108 g), que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

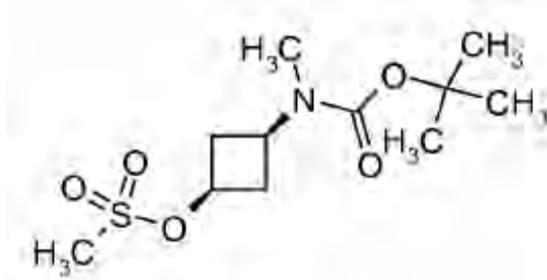
25

Etapa 6: Preparación de metil{*cis*-3-[1-metil-1-(trimetilsilil)etoxi]ciclobutil}carbamato *tert*-butílico

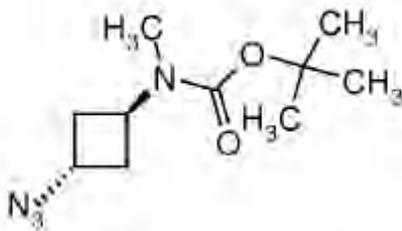
- 5 A una solución de {*cis*-3-[1-metil-1-(trimetilsilil)etoxi]ciclobutil}carbamato *tert*-butílico en bruto (108 g) en THF (1 l), se añadió NaH (60 % en aceite, 39,6 g, 0,99 mol) en porciones, y se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min. Luego se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se añadió yodometano (140,58 g, 0,99 mol) gota a gota. Tras la adición, se agitó la mezcla de 0 °C hasta la TA durante una noche. Se inactivó la mezcla con NH<sub>4</sub>Cl sat., y se añadió agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, luego se evaporó, dando el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, dando el compuesto del título (68,9 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite.

10 Etapa 7: Preparación de (*cis*-3-hidroxiciclobutil)metilcarbamato *tert*-butílico

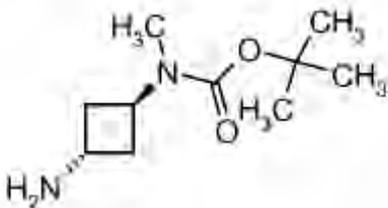
- 15 A una solución de metil{*cis*-3-[1-metil-1-(trimetilsilil)etoxi]ciclobutil}carbamato *tert*-butílico (68,9 g, 0,217 30 mol) en piridina (800 ml), se añadió TBAF (62 g, 0,24 mol) en porciones. Tras la adición, se agitó la mezcla a TA durante 2 h. Se evaporó la mezcla a sequedad, y se disolvió el residuo en 1000 ml de acetato de etilo, y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl conc. (tres x 200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/éter de petróleo de 1/20 a 1/5, proporcionando el compuesto del título (26,3 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 8: Preparación de metanosulfonato de *cis*-3-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutilo

- 20 Se añadió trietilamina (4,14 ml, 29,79 mmol) a la solución de (*cis*-3-hidroxiciclobutil)metilcarbamato *tert*-butílico (2,0 g, 9,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), y se enfrió la mezcla resultante hasta -30 °C agitando vigorosamente. Se añadió cloruro de mesilo (1,36 g, 11,91 mmol) gota a gota durante un período de 10 minutos. Luego se dejó calentar la mezcla hasta la TA y se agitó durante una hora hasta que el análisis de CCF (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/15) mostró que la reacción se había completado. Después se lavó la mezcla de reacción con agua (dos x 10 ml), NH<sub>4</sub>Cl ac. (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, dando el compuesto del título (2,5 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

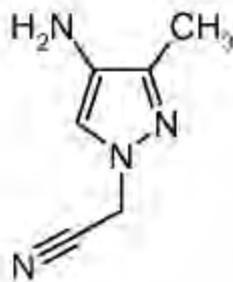
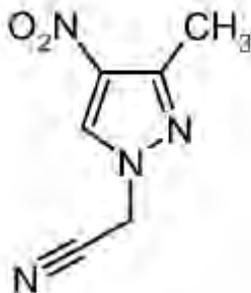
Etapa 9: Preparación de (*trans*-3-azidociclobutil)metilcarbamato *tert*-butílico

5 Se disolvió metanosulfonato de *cis*-3-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutilo (2,5 g, 8,94 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió NaN<sub>3</sub> (2,84 g, 43,69 mmol). Luego se calentó la mezcla resultante hasta 70 °C y se agitó durante una noche. Tras enfriar, se añadió agua (150 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (tres x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (tres x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, luego se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (1,8 g, rendimiento del 89 %) en forma de un líquido amarillo, que se usó sin mayor purificación.

Etapa 10: Preparación de (*trans*-3-aminociclobutil)metilcarbamato *tert*-butílico

10 A la mezcla de (*trans*-3-azidociclobutil)metilcarbamato *tert*-butílico (1,8 g, 7,95 mmol) y Pd/C (200 mg) en MeOH (5 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno), se añadió NH<sub>3</sub>(g)/MeOH (saturado, 50 ml) con jeringa. Se agitó la mezcla resultante a TA durante tres horas, hasta que el análisis de CCF (EtOAc:éter de petróleo = 1:2) mostró que la reacción se había completado. Se separó el Pd/C por filtración, y se concentró la solución resultante y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en bruto (1,6 g), que se usó para las siguientes etapas sin mayor purificación.

15

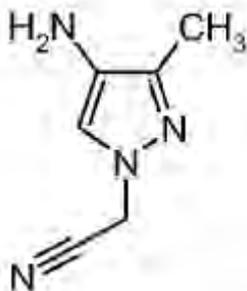
Preparación 11. Preparación de (4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)acetonitriloEtapa 1: Preparación de (3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)acetonitrilo

20

Se agitó una mezcla de 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (7 g, 0,055 mol), bromoacetonitrilo (13,2 g, 0,11 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23 g, 0,165 mol) en DMF (120 ml) a 80 °C durante 2 h. La CCF (éter de petróleo: EtOAc = 2:1) mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo: EtOAc = 4:1), dando el compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 38 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

5

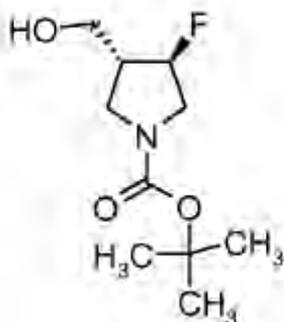
Etapa 2: Preparación de (4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)acetonitrilo



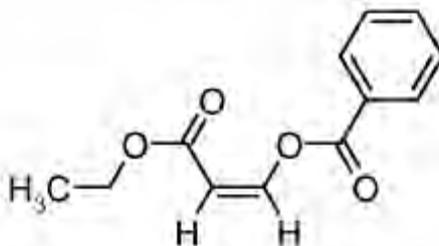
Se agitó una mezcla de (3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)acetonitrilo (2,6 g, 15,7 mmol), NH<sub>4</sub>Cl (3,4 g, 62,7 mmol) y Fe en polvo (3,5 g, 62,7 mmol) en MeOH (60 ml) y agua (12 ml) a 80 °C durante 2 días. Se filtró la mezcla, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20:1), dando el compuesto del título (440 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un aceite marrón.

10

Preparación 12: Preparación de (3,4-*trans*)-3-fluoro-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato *terc*-butílico



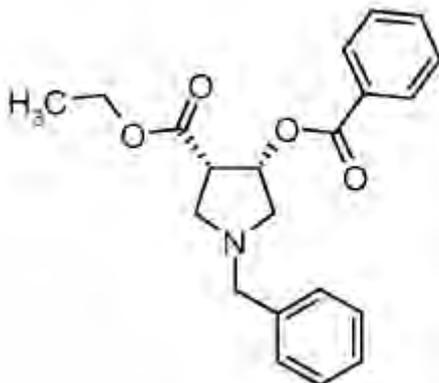
Etapa 1: Preparación de (1*Z*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il-benzoato



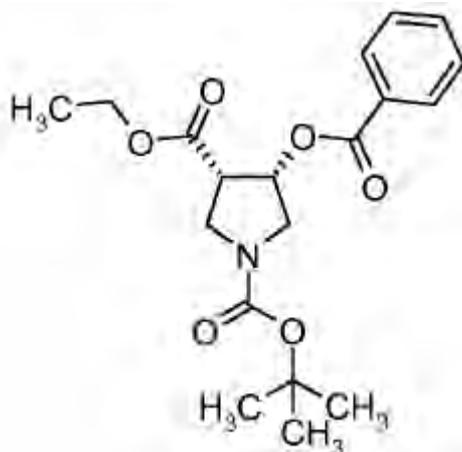
15

A una suspensión de ácido benzoico (24,4 g, 200 mmol), hexafluorofosfato de plata (V) (253 mg, 1 mmol), clorotrifetilfosfina de oro (I) (495 mg, 1 mmol) en tolueno (125 ml), se añadió prop-2-inoato de etilo (5,1 ml, 50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta 60 °C durante 16 h. Se retiraron las sustancias volátiles, dando un residuo que se disolvió en acetato de etilo (200 ml), retirándose algún material insoluble minoritario por filtración. Se lavó el filtrado con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (generándose gas-**PRECAUCIÓN**) hasta que dejó de generarse gas, y se evaporó, dando un aceite de color marrón claro. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptanos), dando el compuesto del título (10,96 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó, proporcionando cristales en forma de aguja. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,24-8,32 (m, 2H) 7,85 (d, *J* = 7,09 Hz, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 5,44 (d, *J* = 7,21 Hz, 1H), 4,29 (c, *J* = 7,21 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 164,15 (s, 1 C), 162,55 (s, 1 C), 144,54 (s, 1 C), 134,31 (s, 1 C), 130,66 (s, 2 C), 128,74 (s, 2 C), 127,90 (s, 1 C), 103,38 (s, 1 C), 60,30 (s, 1 C), 14,28 (s, 1 C).

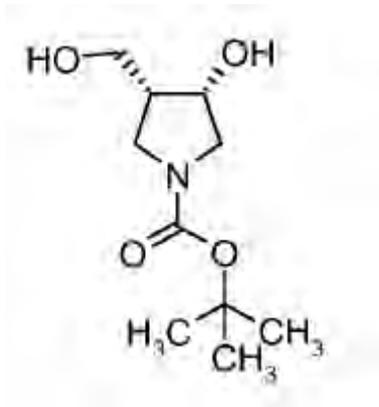
25

Etapa 2: Preparación de (3,4-*cis*)-4-(benzoiloxi)-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato etílico

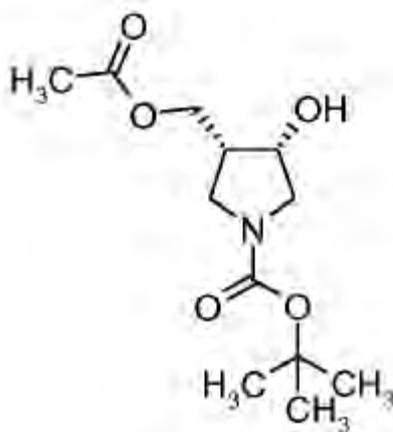
Se enfrió una solución de (1*Z*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il-benzoato (6,6 g, 30 mmol) en 2-MeTHF (80 ml) hasta 0 °C en un baño de agua con hielo, y se añadió TFA (605 µl, 6 mmol). Se añadió una solución de *N*-bencil-1-metoxi-*N*-[(trimetilsilil)metil]metanamina (11,5 ml, 45 mmol) en 2-MeTHF (20 ml) gota a gota y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un aceite de color amarillo claro, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptanos), dando el compuesto del título (10,48 g, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,95-8,03 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,21-7,27 (m, 1H), 5,72 (ddd, *J* = 7,58; 5,87; 3,91 Hz, 1H), 3,97-4,17 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 3,30 Hz, 2H), 3,32-3,47 (m, 2H), 3,01-3,17 (m, 2H), 2,62 (dd, *J* = 10,88; 3,91 Hz, 1H), 1,09 (t, *J* = 7,15 Hz, 3H). *m/z* (APCI+) para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> = 354,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Preparación de 3-etil (3,4-*cis*)-4-(benzoiloxi)-4-(benzoiloxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato 1-*terc*-butílico

Se desgasificó una solución de (3,4-*cis*)-4-(benzoiloxi)-1-bencilpirrolidin-3-carboxilato etílico (7,78 g, 22 mmol) en acetato de etilo (200 ml) con nitrógeno y dicarbonato di-*terc*-butílico (5,3 g, 24 mmol), luego se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> (20% en peso sobre carbono, 1 g). Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo atmósfera de nitrógeno (globo) durante 20 h. Se retiró el catalizador por filtración, y se evaporó el filtrado, dando un aceite incoloro. Se purificó este aceite mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptanos), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que solidificó formándose un sólido blanco (6,85 g, rendimiento del 86 %). Se confirmó la configuración *cis* del compuesto del título mediante cristalografía de rayos X de moléculas pequeñas. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,98 (d, *J* = 7,34 Hz, 2H), 7,53-7,62 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 5,76 (sa, 1H), 4,00-4,23 (m, 2H), 3,57-3,99 (m, 4H), 3,35 (sa, 1H), 1,47 (d, *J* = 10,15 Hz, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,09 Hz, 3H). *m/z* (APCI+) para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub> = 264,2 (M+H)<sup>+</sup>.

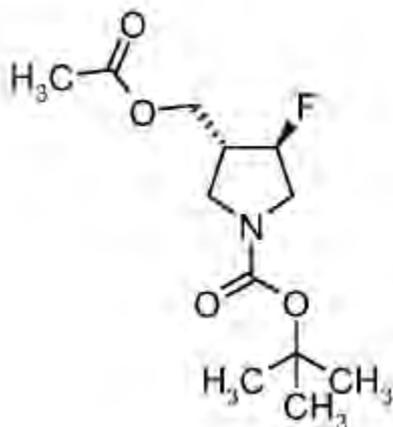
Etapa 4: Preparación de (3,4-*cis*)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico

5 Se enfrió una solución de 3-etil(3,4-*cis*)-4-(benzoiloxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato 1-*tert*-butílico (3,5 g, 9,6 mmol) en THF (60 ml) en un baño de agua con hielo bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadió dimetilsulfuro de borano (3,7 ml, 39 mmol). Se agitó la solución de reacción resultante y se calentó hasta 50 °C (temperatura del baño de aceite) durante 20 h. Luego se enfrió la reacción en un baño de agua con hielo y se inactivó cuidadosamente con metanol (primero con un par de gotas, 20 ml en total) bajo atmósfera de nitrógeno. Se retiraron las sustancias volátiles, dando un residuo incoloro, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptanos), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,88 g, rendimiento del 90 %) que solidificó en reposo, formándose un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 4,48 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H), 3,90 (sa, 2H), 3,40-3,56 (m, 3H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,73-2,99 (m, 1H), 2,34 (sa, 1H), 1,46 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> = 118,2 (M+H)<sup>+</sup>.

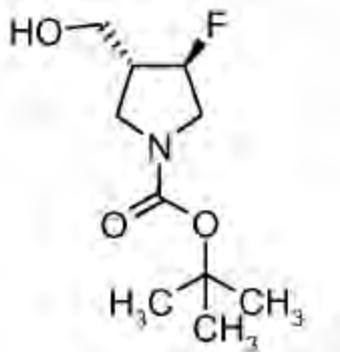
Etapa 5: Preparación de (3,4-*cis*)-3-[(acetiloxi)metil]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico

15 Se enfrió una solución de (3,4-*cis*)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico (1,4 g, 6,4 mmol) en THF (30 ml) en un baño de agua con hielo, y se añadió 2,6-dimetilpiridina (1,50 ml, 13 mmol). Se añadió cloruro de acetilo (0,47 ml, 6,4 mmol) lentamente durante unos cuantos minutos. Se enturbió la mezcla de reacción y se agitó en el baño frío y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron más 2,6-dimetilpiridina (1,5 ml, 13 mmol) y luego cloruro de acetilo (0,47 ml, 6,4 mmol) mientras se enfriaba en un baño de agua con hielo.

20 Se siguió agitando a temperatura ambiente durante otras 2 h. Se enfrió la reacción en un baño de agua y se inactivó con agua (2 ml) y salmuera (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un aceite incoloro, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptanos), dando el compuesto del título (1,64 g, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 4,48 (c, *J* = 11,33 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 11,37 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 11,13 Hz, 1H), 3,41-3,65 (m, 3H), 3,15 (t, *J* = 10,76 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,41 (sa, 1H), 2,11 (s, 4H), 1,46 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> = 160,1 (M+H)<sup>+</sup>.

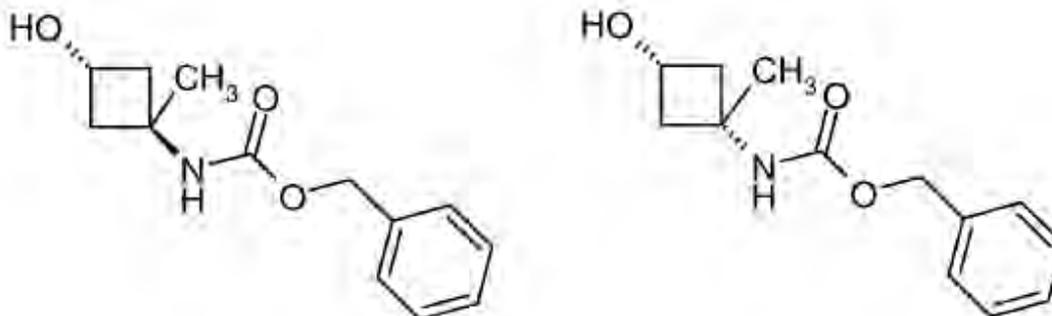
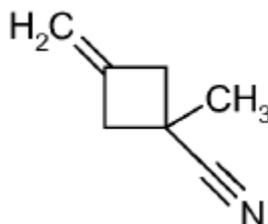
Etapa 6: Preparación de (3,4-*trans*)-3-[(acetiloxi)metil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico

5 A una solución de (3,4-*cis*)-3-[(acetiloxi)metil]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico (1,20 g, 4,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió Deoxo-Fluor® (1,29 ml, 6,9 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se añadió más Deoxo-Fluor® (0,7 ml) y se siguió agitando durante otros 15 min. Se inactivó cuidadosamente la reacción con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0 %-100 % en heptanos), dando un aceite incoloro (718 mg). La RMN y EMCL mostraron una mezcla del compuesto del título y del producto de 3-[(acetiloxi)metil]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato *tert*-butílico en una proporción de aproximadamente 6:4. Este material se usó en bruto en la siguiente etapa.

Etapa 7: Preparación de (3,4-*trans*)-3-fluoro-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico

15 A una solución en bruto de (3,4-*trans*)-3-[(acetiloxi)metil]-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato *tert*-butílico (en bruto, aprox. 4,5 mol) en THF (10 ml), se añadieron agua (5 ml) y LiOH sólido (269 mg, 11,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó la reacción con éter etílico (20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó, dando un aceite incoloro. La EMCL y NMR indicaron una mezcla del compuesto del título y de 3-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato *tert*-butílico en una proporción de aproximadamente 6:4. Esto se usó como tal en las siguientes etapas.

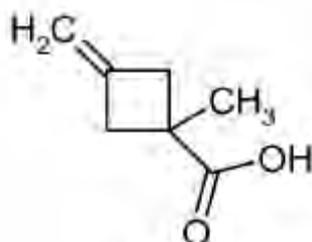
20

**Preparación 13: Preparación de (*trans*-3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato bencílico y (*cis*-3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato bencílico****Etapa 1: Preparación de 1-metil-3-metilidenciclobutancarbonitrilo**

5

A una solución de 3-metilciclobutanocarbonitrilo (4,96 g, 53,3 mmol) en THF (30 ml), se añadió diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en hexano/THF, 30 ml, 60 mmol) lentamente a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se agitó la mezcla a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 45 min, y luego se añadió yodometano (4,05 ml, 63,9 mmol). Se agitó la solución resultante a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 40 min, y luego se dejó calentar hasta la TA. Se inactivó la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat. 50 ml) y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (50 ml) y se lavaron los compuestos orgánicos combinados con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón que se usó sin purificación.

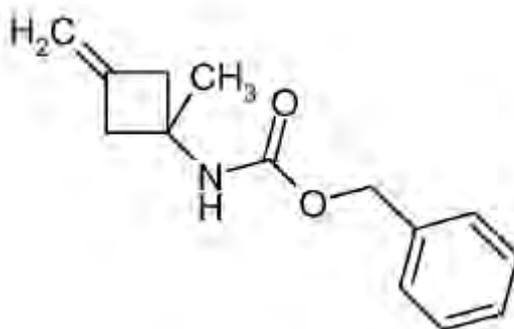
10

**Etapa 2: Preparación de ácido 1-metil-3-metilidenciclobutancarboxílico**

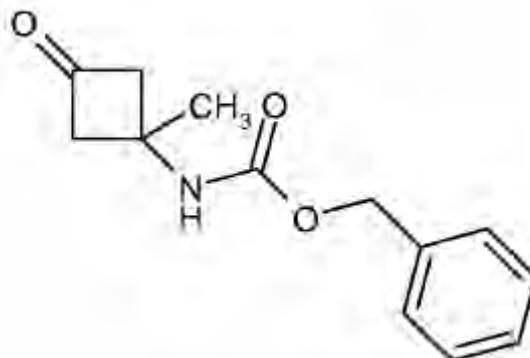
A una solución de KOH (12,0 g, 213 mmol) en agua (10 ml) y EtOH (10 ml), se añadió 1-metil-3-metilidenciclobutancarbonitrilo (53,3 mmol, en bruto), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla hasta la TA y se eliminó el disolvente al vacío. Se diluyó el residuo con agua (30 ml) y se lavó con EtOAc (30 ml). Se acidificó la capa acuosa con HCl concentrado hasta  $\text{pH}\sim 1$  en baño de hielo, y luego se extrajo con EtOAc (dos x 30 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron, dando el compuesto ácido del título en forma de un líquido de color marrón pálido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 4,90 (quin,  $J = 2,41\text{ Hz}$ , 2H), 3,16-3,34 (m, 2H), 2,54 (cd,  $J = 2,10; 16,57\text{ Hz}$ , 2H), 1,49 (s, 3H).

15

20

Etapa 3: Preparación de (1-metil-3-metilidenciclobutil)carbamato bencílico

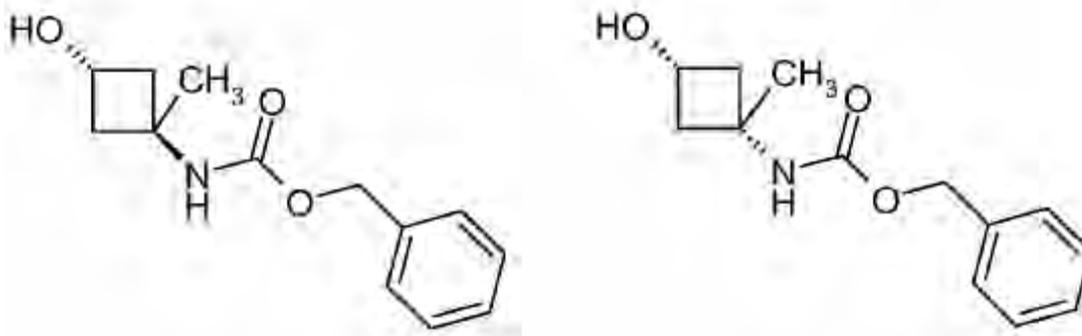
5 A una solución agitada de ácido 1-metil-3-metilidenciclobutanocarboxílico (2,60 g, 20,6 mmol) en tolueno (30 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (4,30 ml, 30,9 mmol), seguido de azida difenilfosfónica (6,10 ml, 28,3 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 45 min, luego se añadió alcohol bencílico (7,60 ml, 73,4 mmol), y se calentó la mezcla hasta 80 °C durante una noche. Después se enfrió la mezcla hasta la TA, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (tres x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, dando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido. *m/z* (APCI+) para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> = 232,20 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de (1-metil-3-oxociclobutil)carbamato bencílico

10 Se disolvió (1-metil-3-metilidenciclobutil)carbamato bencílico en bruto (20,6 mmol) en THF (10 ml), luego se añadieron agua (0,100 ml), 2,6-dimetilpiridina (0,400 ml, 3,4 mmol), OsO<sub>4</sub> (2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol, 0,340 ml, 0,027 mmol) y PhI(OAc)<sub>2</sub> (1,0 g, 3,07 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h. Se inactivó la reacción con tiosulfato de sodio sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (dos x 30 ml). Se lavaron los productos orgánicos combinados con sulfato de cobre acuoso sat. (tres x 50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10 %-20 %/heptanos), dando el compuesto del título (558 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,31-7,47 (m, 5H), 5,12 (s, 3H), 3,36-3,64 (m, 2H), 2,96-3,12 (m, 2H), 1,63 (s, 3H); *m/z* (APCI+) para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> = 234,20 (M+H)<sup>+</sup>.

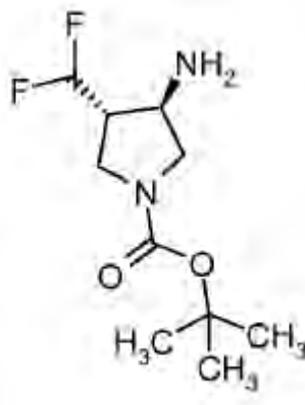
20

Etapa 5: Preparación de (trans-3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato bencílico y (cis-3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato bencílico

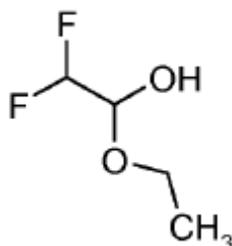


5 Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (46 mg, 1,22 mmol) a una solución de (1-metil-3-oxociclobutil)carbamato bencílico (571 mg, 2,45 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h y luego se inactivó con agua (0,5 ml). Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, y se diluyó el residuo con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (dos x 60 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 20 %-30 %/heptanos), dando una mezcla de *cis/trans* de los compuestos del título en forma de un aceite incoloro (543 mg, rendimiento del 94 %) que se separó mediante CFS quiral (columna Chiralpak AD-H de 4,6 x 250 mm, MeOH al 20 %, 14.000 kPa, 3,0 ml/min), dando (*trans*-3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato bencílico en forma de aceite incoloro (202 mg, rendimiento del 35 %), RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,29-7,43 (m, 5H), 5,08 (sa, 2H), 4,75-4,87 (m, 1H), 4,45 (t,  $J = 6,55$  Hz, 1H), 2,56-2,79 (m, 2H), 1,88-2,09 (m, 2H), 1,50 (s, 3H);  $m/z$  (APCI+) para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3 = 236,00$  (M+H) $^+$ , y (*cis*-3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato bencílico (confirmado mediante rayos X de moléculas pequeñas) en forma de un sólido blanco (271 mg, 47 %), RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-d)  $\delta$  ppm 7,30-7,47 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,93 (sa, 1H), 4,12 (quin,  $J = 6,74$  Hz, 1H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,44 (sa, 1H), 1,37-1,37 (m, 2H), 1,28-1,41 (m, 3H).

**Preparación 14: Preparación 3-amino-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butílico**



Etapa 1: Preparación de 1-etoxi-2,2-difluoroetanol

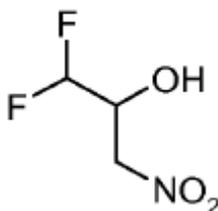


20

A una solución de 2,2-difluoroacetato etílico (200 g, 1,59 mol) en metiléter *terc*-butílico (1.200 ml), se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (33 g, 0,78 mol) en porciones a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición, se siguió agitando la mezcla de reacción durante 6 h a -78 °C. Se añadió EtOH (75 ml, 98 %) gota a gota para inactivar la

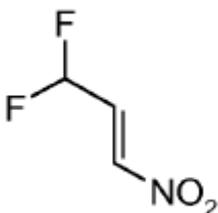
- 5 reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la TA. Se vertió la mezcla en agua con hielo, y se añadió lentamente  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 ml) concentrado con agitación. Se extrajo la mezcla con metiléter *terc*-butílico (dos x 1 l) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, proporcionando material en bruto que se sometió a destilación bajo presión reducida. Se recogió la fracción a  $45\text{-}55\text{ }^{\circ}\text{C}/0,1\text{ MPa}$ , proporcionando el compuesto del título (75 g, rendimiento del 37 %) en forma de un líquido incoloro.

Etapa 2: Preparación de 1,1-difluoro-3-nitropropan-2-ol



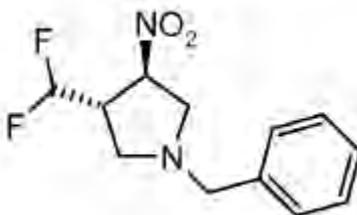
- 10 Se agitó una mezcla de 1-etoxi-2,2-difluoroetanol (60 g, 0,47 mol),  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (32,9 g, 0,56 mol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 g) a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h, luego a TA durante una noche. Se diluyó la mezcla con agua (40 ml), se extrajo con metiléter *terc*-butílico (200 ml) y se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a baja temperatura, dando el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de (*E*)-3,3-difluoro-1-nitroprop-1-eno

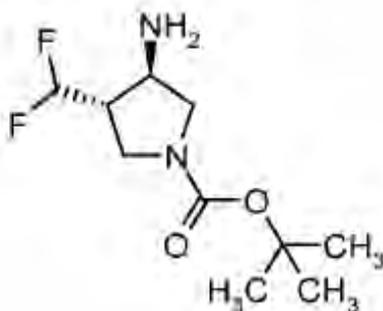


- 15 Se sometió a reflujo una mezcla de 1,1-difluoro-3-nitropropan-2-ol (20 g, 0,14 mol) y  $\text{P}_2\text{O}_5$  (25 g) durante 2 h y luego se destiló la mezcla a presión atmosférica, dando el compuesto del título (5 g, rendimiento del 29 %) en forma de aceite verde.

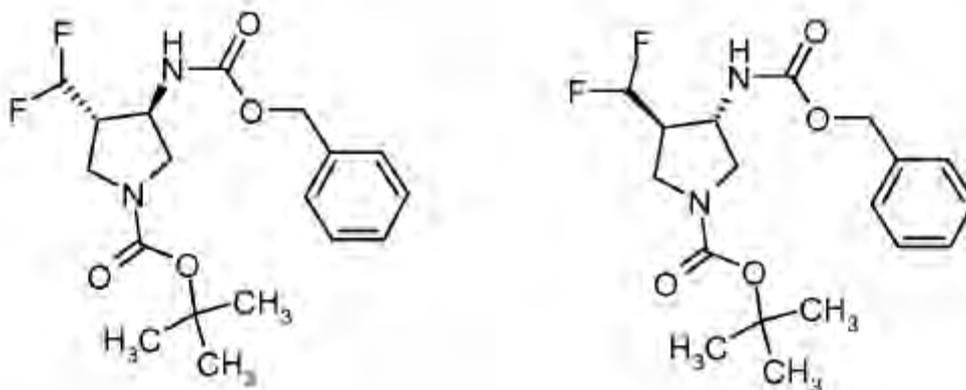
Etapa 4: Preparación de *trans*-1-bencil-3-(difluorometil)-4-nitropirrolidina



- 20 A una solución de *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (56,6 g, 0,24 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (160 ml), se añadieron (*E*)-3,3-difluoro-1-nitroprop-1-eno (25 g, 0,2 mmol) y unas cuantas gotas de TFA a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se agitó la mezcla resultante a TA durante una noche. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de columna (éter de petróleo:EtOAc=100:1 a 25:1), dando el compuesto del título (25 g, rendimiento del 49 %) en forma de un aceite amarillo.

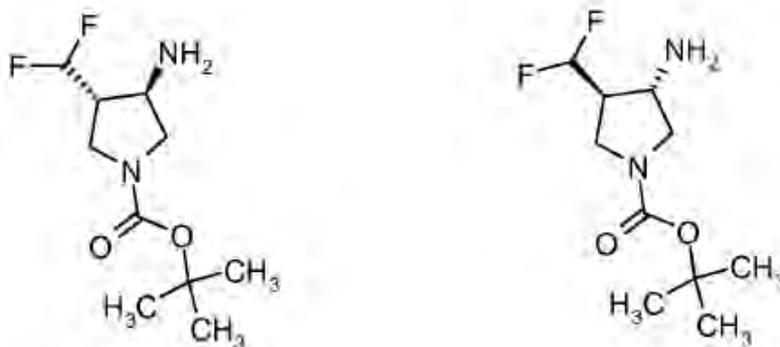
Etapa 5: Preparación de 3-amino-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato *trans*-terc-butílico

5 Se dispuso una mezcla de *trans*-1-bencil-3-(difluorometil)-4-nitropirrolidina (25 g, 0,097 mol) y Pd(OH)<sub>2</sub>/C (4 g) en MeOH (200 ml) bajo atmósfera de hidrógeno (344,738 kPa) a TA durante una noche. Se filtró la mezcla, proporcionando *trans*-4-(difluorometil)pirrolidin-3-amina en solución. Se añadió Boc<sub>2</sub>O a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 4 h, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc al 100 %), dando el compuesto del título (14 g, rendimiento del 61 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 6: Preparación de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*R*,4*S*)-terc-butílico y 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*S*,4*R*)-terc-butílico

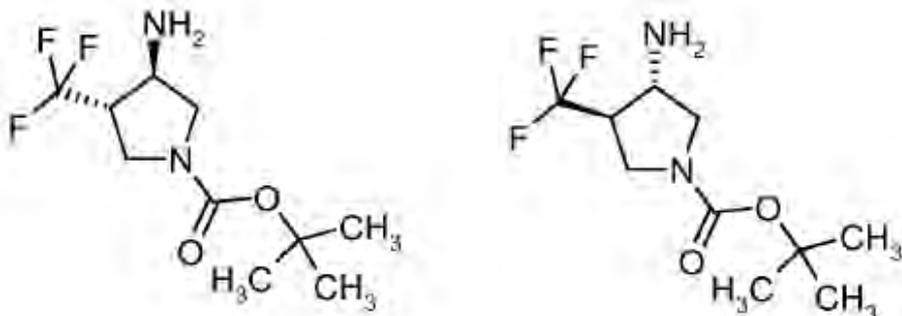
10 A una solución de 3-amino-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato *trans*-terc-butílico (14 g, 0,059 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), se añadió clorocarbonato de bencilo (10,9 g, 0,07 mol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 3 h, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de columna (éter de petróleo:EtOAc=100:1 a 25:1), dando una mezcla racémica (20 g, rendimiento del 92 %), que se separó mediante CFS quiral, dando los compuestos del título.

15

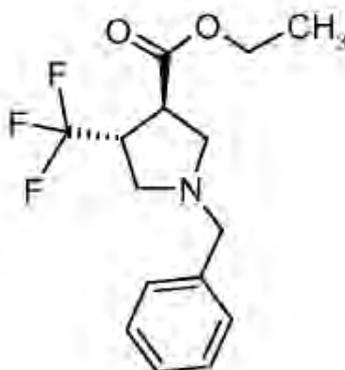
Etapa 7: Preparación de 3-amino-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*R*,4*S*)-terc-butílico y 3-amino-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*S*,4*R*)-terc-butílico

- 5 Se dispusieron en matraces separados (3*R*,4*S*)-*terc*-butil-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato y (3*S*,4*R*)-*terc*-butil-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(difluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (6 g, 0,016 mol). Se añadió a cada uno Pd/C (1 g) en MeOH (50 ml), y se agitaron las mezclas bajo H<sub>2</sub> (344,738 kPa) a TA durante 4 h. Se filtraron las reacciones y se concentró el filtrado, dando el compuesto del títulos (3,2 g, rendimiento del 84,2 %) en forma de aceites. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm 6,0-6,1 (t, 1H), 3,46-3,49 (s, 3H), 3,23-3,25 (s, 1H), 2,90-2,93 (s, 1H), 2,51-2,52 (s, 1H), 1,79 (s, 2H), 1,40 (s, 9H). *m/z* para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 137 [M-100]<sup>+</sup> + 181 [M-56]<sup>+</sup>.

**Preparación 15: Preparación de 3-amino-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*R*,4*S*)-*terc*-butílico y 3-amino-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*S*,4*R*)-*terc*-butílico**

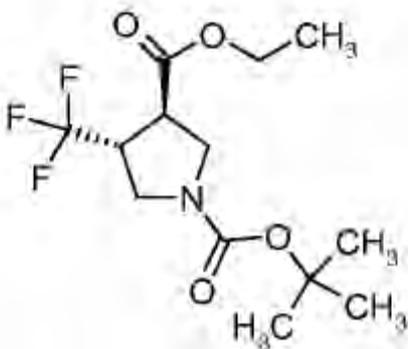


- 10 Etapa 1: Preparación de *trans*-etil-1-bencil-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxilato



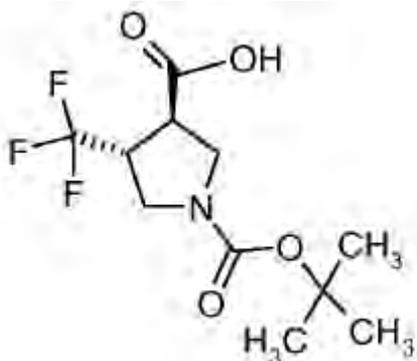
- 15 A una solución de (*E*)-etil-4,4,4-trifluorobut-2-enoato (100 g, 0,6 mol) en DCM (1,8 l), se añadió gota a gota TFA (20,52 g, 0,18 mol) a 0 °C, y luego se añadió *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (170,64 g, 0,72 mol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante una noche. Se lavó la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (dos x 500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice eluida con éter de petróleo/EtOAc = 100:1, dando el compuesto del título (142 g, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite amarillo.

Etapa 2: Preparación de *trans*-1-*terc*-butil-3-etil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato



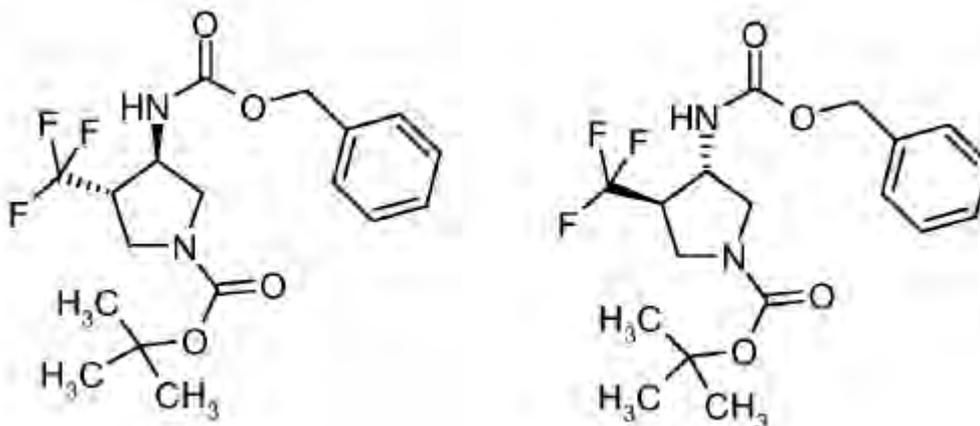
Se agitó una mezcla de *trans*-etil-1-bencil-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxilato (53 g, 0,176 mol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (42,3 g, 0,194 mol) y Pd/C (11 g, 10 %) en EtOH (1000 ml) bajo hidrógeno a 344,738 kPa a 25 °C durante 8 h y se dejó reposar durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite y se concentró el filtrado al vacío, dando el compuesto del título (61 g, >100 %) en forma de aceite incoloro. Se usó como tal para las siguientes etapas .

Etapa 3: Preparación de ácido *trans*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxílico



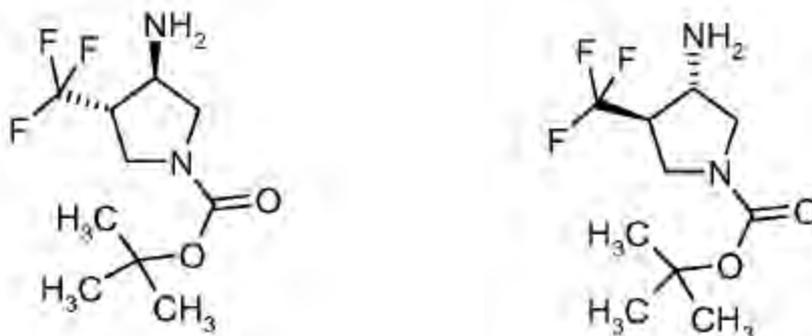
Se agitó una mezcla de *trans*-1-*terc*-butil-3-etil 4-(trifluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (61,2 g, 0,19 mol), LiOH (39,9 g, 0,95 mol) en un disolvente mixto de agua (300 ml), THF (300 ml) y MeOH (150 ml) a TA durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, luego se acidificó con HCl 1 N a pH = 1, y se extrajo con EtOAc (tres x 300 ml). Se secaron los compuestos orgánicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron, dando el compuesto del título (47 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido amarillo.

Etapa 4: Preparación de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*R*,4*S*)-*terc*-butílico y 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3*S*,4*R*)-*terc*-butílico



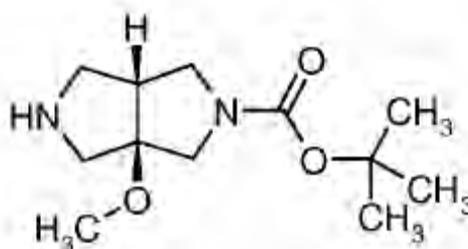
Se agitó una mezcla de ácido *trans*-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-3-carboxílico (50 g, 0,177 mol), DPPA (53,4 g, 0,195 mol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (21,4 g, 0,212 mol) en xileno (750 ml) a 130 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 1 h. Luego se añadió alcohol bencilico (21,06 g, 0,195 mol) gota a gota y se agitó la solución resultante a 130 °C durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en NaOH 1 N (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (tres x 500 ml). Se lavaron los compuestos orgánicos combinados con agua (300 ml), solución cítrica al 10 % (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice eluida con PE:EA = 20:1, dando el material en bruto, que se purificó además mediante HPLC preparativa y luego mediante CFS quiral, dando los compuestos del título (14,3 g, rendimiento del 34 %) en forma de aceites marrones.

Etapa 5: Preparación de 3-amino-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3R,4S)-terc-butílico y 3-amino-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3S,4R)-terc-butílico

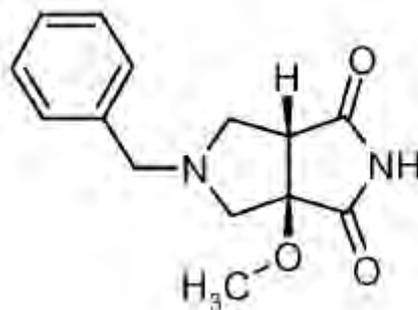


5 En matraces separados, se dispusieron 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3R,4S)-terc-butílico y 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (3S,4R)-terc-butílico (29,7 g, 0,08 mol) y Pd/C (9 g, 10 %) en acetato de etilo (500 ml). Se agitaron las reacciones a 25 °C bajo  
10 206,843 kPa de H<sub>2</sub> durante una noche. Se filtraron las mezclas de reacción a través de un lecho corto de Celite y se concentraron los filtrados al vacío, dando los compuestos del título (16 g, rendimiento del 79 %) en forma de sólidos amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,73-3,80 (m, 3H), 3,47 45 (a, 1H), 3,09 (a, 1H), 2,64-2,65 (a, 1H), 1,47 (s, 9H); m/z para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 254 [M-56]<sup>+</sup>.

**Preparación 16: Preparación de (cis)-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato terc-butílico**



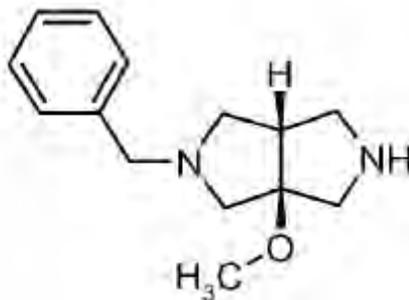
Etapa 1: Preparación de (cis)-5-bencil-3a-metotetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona



15 A una solución a 0 °C de 3-metoxi-1H-pirrol-2,5-diona (véase M. Couturier, J. L. Tucker, B. M. Andresen, P. Dube, J. T. Negri, *Org. Lett.* 2001, 3, 465-467), 950 mg, 7,47 mmol) y TFA (0,070 ml, 0,897 mmol) en DCM (70 ml), se añadió lentamente una solución de N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina (3,06 ml, 12,0 mmol) en DCM (30 ml) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción interna < 2 °C. Se calentó la solución de color amarillo brillante resultante lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después se enfrió la mezcla  
20 de reacción hasta 0 °C y se añadió una solución de N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina (0,956 ml, 3,74 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota, y se calentó hasta la TA y se agitó durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), se separaron las capas y se secó la solución orgánica (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite de color amarillo espeso. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna eluyendo con EtOAc al 5 %-50 %/heptano y de nuevo con EtOAc al 0 %-25 %/Heptano, proporcionando el compuesto del título (1,19 g, rendimiento del 61 %,   
25

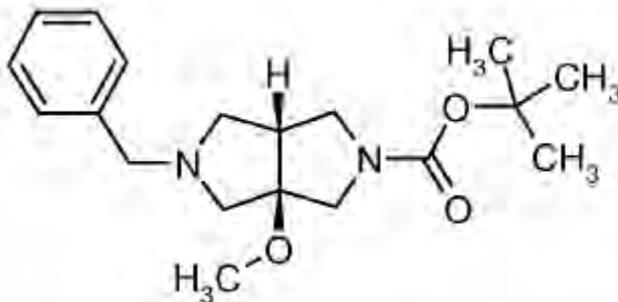
pureza del 70 %) en forma de un aceite transparente que se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

Etapa 2: Preparación de (cis)-2-bencil-3a-metoxioctahidropirrol[3,4-c]pirrol



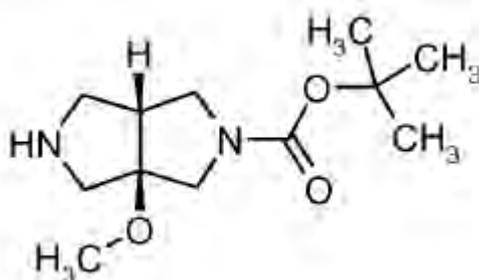
5 A una solución agitada de (cis)-5-bencil-3a-metoxitetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (400 mg, 1,54 mmol) en éter dietílico (7 ml), bajo nitrógeno, se añadió LAH (7,92 ml, 1,0 M en éter dietílico), formándose una suspensión blanca que se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Luego se enfrió la reacción hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (0,3 ml), NaOH al 15 % (0,3 ml) y agua (0,9 ml), según lo descrito por Fieser, L. F.; Fieser, M. "Reagents for Organic Synthesis" Vol. 1, Wiley, Nueva York 1967, pág. 581-595. Se filtró la mezcla y se lavó con EtOAc (100 ml). Se concentró el filtrado con tolueno, dando el compuesto del título en bruto en forma de un  
10 aceite transparente que se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación, asumiendo un rendimiento cuantitativo.  $m/z$  (APCI+) para  $C_{14}H_{20}N_2O = 233,20$  (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 3: Preparación de (cis)-5-bencil-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico



15 A una solución de (cis)-2-bencil-3a-metoxioctahidropirrol[3,4-c]pirrol (357 mg, 3,53 mmol) en acetonitrilo (9 ml), se añadió bicarbonato di-*tert*-butílico en porciones (0,770 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 18 h a TA. Todavía se observaba material de partida, por lo que se añadieron 200 mg de dicarbonato di-*tert*-butílico. Tras 4 h, se añadieron bicarbonato di-*tert*-butílico (300 mg), DMAP (43,1 mg, 0,353 mmol) y trietilamina (0,492 ml, 3,53 mmol) y se agitó durante 20 h. Se retiraron las sustancias volátiles a presión reducida y el material en bruto se purificó  
20 mediante cromatografía de columna con gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 2 %-30 %/heptano (visualizado mediante CCF con tinción de  $KMnO_4$ ), proporcionando el compuesto del título (187 mg, rendimiento del 16 % para 2 etapas, incluyendo la reducción de LAH). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,17-7,39 (m, 5H), 3,50-3,69 (m, 4H), 3,33 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,08 (dd,  $J = 11,37; 4,29$  Hz, 1H), 2,53-2,72 (m, 4H), 2,36 (dd,  $J = 8,97; 3,66$  Hz, 1H), 1,40 (s, 9H);  $m/z$  (APCI+) para  $C_{19}H_{28}N_2O_3 = 333,20$  (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 4: Preparación de (cis)-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico

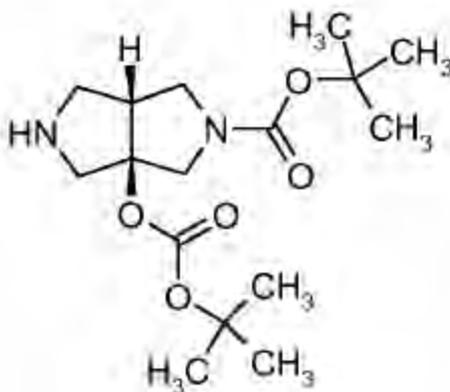


25 A una solución de (cis)-5-bencil-3a-metoxihexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico (185 mg,

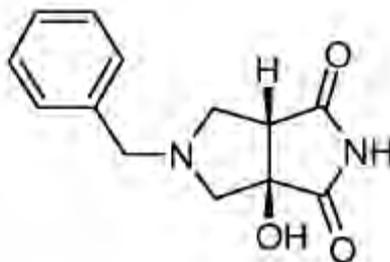
0,556 mmol) en EtOH (5,5 ml) purgada con nitrógeno, se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (78 mg) y se agitó bajo H<sub>2</sub> (globo) durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (128 mg, rendimiento del 95 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,83-4,02 (m, 1H), 3,38-3,80 (m, 5H), 3,34 (s, 3H), 3,14-3,33 (m, 2H), 2,78-3,05 (m, 2H), 1,47 (s, *J* = 2,57 Hz, 9H); *m/z* (APCI+) para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 243,20 (M+H)<sup>+</sup>.

5

**Preparación 17: Preparación de (cis)-3a-[(terc-butoxicarbonil)oxil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)carboxilato terc-butílico**



**Etapa 1: Preparación de (cis)-5-bencil-3a-hidroxitetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona**

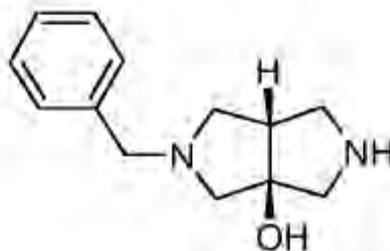


10

A una solución enfriada a -78 °C de (cis)-5-bencil-3a-metoxitetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (403 mg, 1,55 mmol) en DCM (5,15 ml), se añadió BBr<sub>3</sub> (0,293 ml, 3,10 mmol). Tras 1 h, se calentó la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agitó durante 1 h más y finalmente se calentó hasta la TA y se agitó durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se inactivó con MeOH hasta que cesó la evolución de gas. Se concentró la mezcla y se volvió a disolver el residuo en MeOH (4 ml). Se añadió Pd/C (40 mg) y se agitó bajo nitrógeno para retirar el borano (*org letters*, 2001, pág. 465-467) durante 72 h. Se filtró la mezcla y se concentró, proporcionando el compuesto del título en bruto que se empleó en la siguiente etapa sin mayor purificación. *m/z* (APCI+) para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 247,10 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Etapa 2: Preparación de (cis)-2-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-3a(1H)-ol**



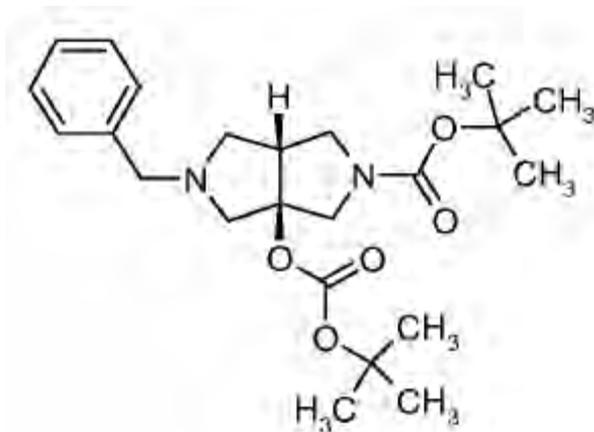
20

A una solución agitada de (cis)-5-bencil-3a-hidroxitetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (450 mg, 1,83 mmol) en THF (9 ml) bajo nitrógeno, se añadió LAH (9,42 ml, 1,0 M en éter dietílico), formándose una suspensión de color blanco. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 21 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (0,3 ml), NaOH al 15 % (0,3 ml) y agua (0,9 ml), según lo descrito por Fieser, L. F.; Fieser, M. "Reagents for Organic Synthesis" Vol. 1, Wiley, Nueva York 1967, pág.

25

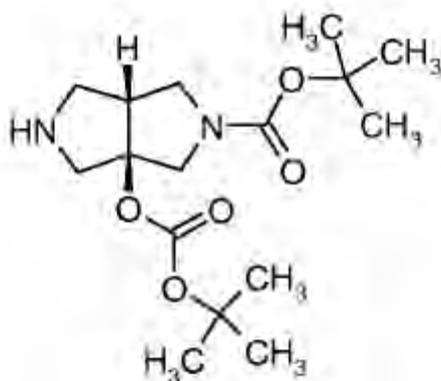
581-595. Se filtró la mezcla y se lavó el precipitado con EtOAc (60 ml). Se combinaron los filtrados y se concentraron con tolueno, dando el compuesto del título en bruto en forma de un aceite transparente que se empleó en la siguiente etapa sin mayor purificación.  $m/z$  (APCI+) para  $C_{13}H_{18}N_2O = 219,2$  (M+H)<sup>+</sup>.

5 Etapa 3: Preparación de (cis)-5-bencil-3a-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico



10 A una solución de (*cis*)-2-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-3a(1H)-ol (188 mg, 0,861 mmol) en acetonitrilo (2,15 ml), se añadió dicarbonato di-*tert*-butílico en porciones (207 mg, 0,947 mmol), y se agitó la mezcla a TA durante 18 h. Se añadieron dicarbonato di-*tert*-butílico (100 mg), DMAP (10,5 mg, 0,0860 mmol) y trietilamina (0,120 ml, 0,861 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (tres x 60 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título en bruto que se empleó sin mayor purificación.  $m/z$  (APCI+) para  $C_{23}H_{34}N_2O_5 = 419,20$  (M+H)<sup>+</sup>.

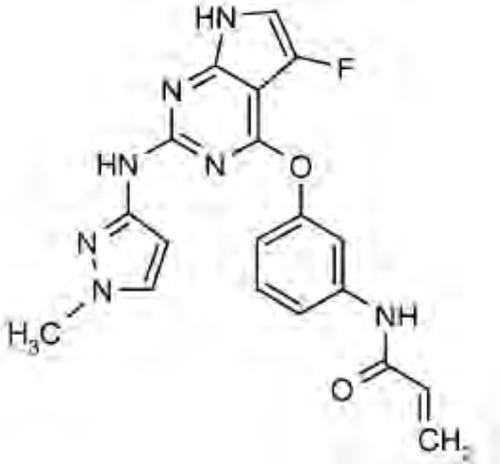
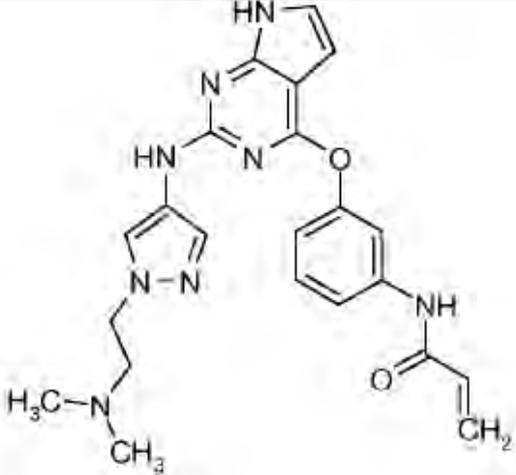
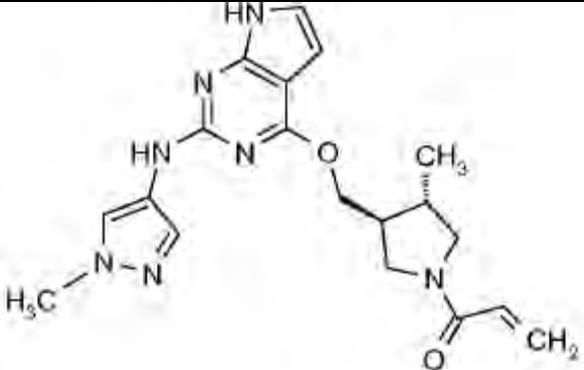
Etapa 4: Preparación de (cis)-3a-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico



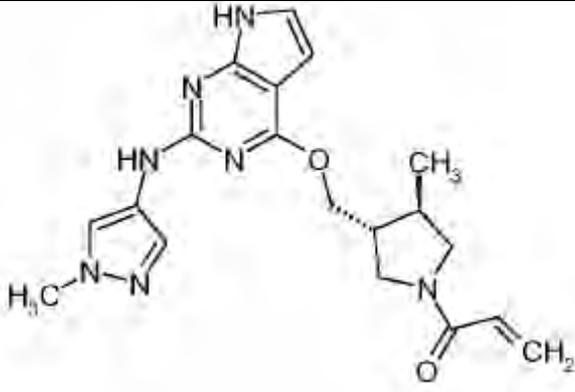
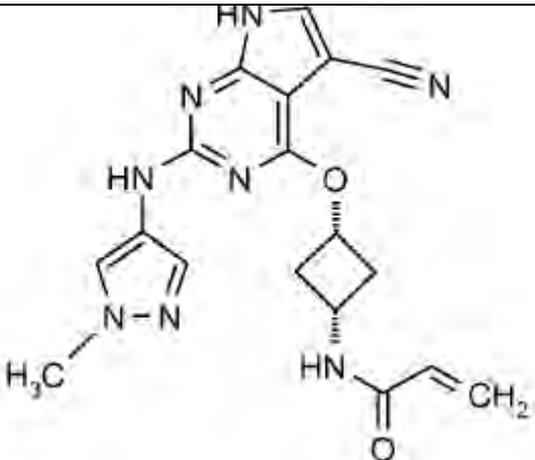
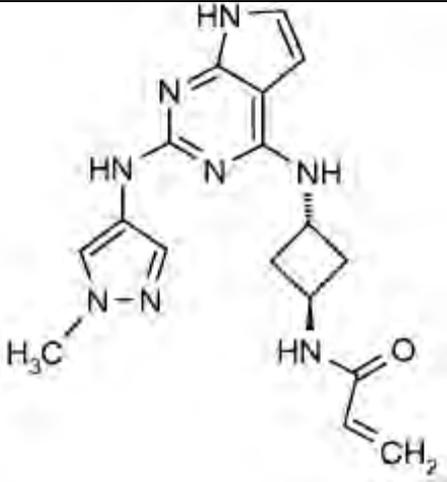
15 A una solución de (*cis*)-5-bencil-3a-[(*tert*-butoxicarbonil)oxi]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico (274 mg, 0,861 mmol) en EtOH (8,61 ml) purgada con nitrógeno, se añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (27 mg) y se agitó la mezcla resultante bajo un globo de H<sub>2</sub> durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción y luego se concentró a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título en bruto que se empleó en la siguiente etapa sin mayor purificación.  $m/z$  (APCI+) para  $C_{16}H_{28}N_2O = 429,20$  (M+H)<sup>+</sup>.

20 Los siguientes ejemplos se realizaron sin cambios o sustituciones fundamentales en los procedimientos ilustrativos que el experto en la materia entendería.

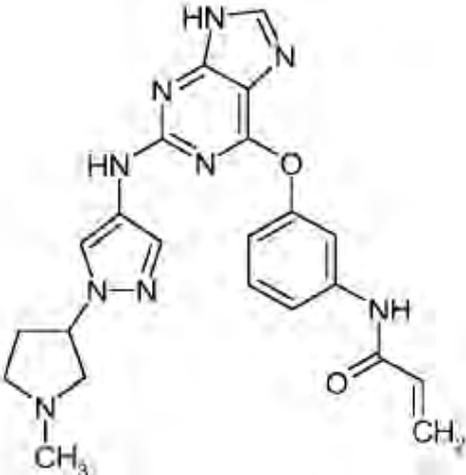
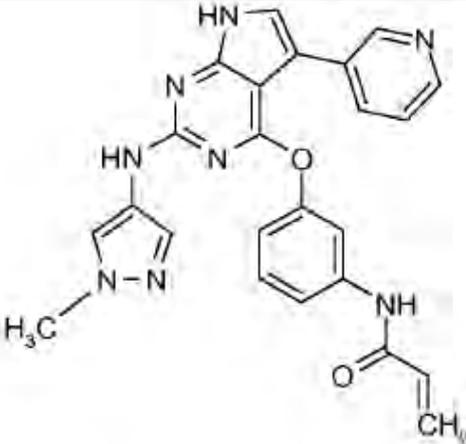
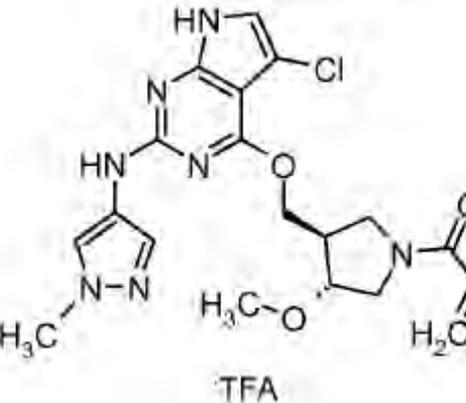
Tabla 1

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
1 (Esquema A)	 <p data-bbox="384 846 943 902"><i>N</i>-[3-({5-fluoro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	394,1	<p data-bbox="1123 443 1433 779">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,25 (sa, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 1,26 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 7,93; 1,89 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,38-6,48 (m, 1H), 6,05 (sa, 1H), 5,77 (dd, <i>J</i> = 10,07; 1,51 Hz, 1H), 3,65 (s, 4H).</p>
2 (Esquema B)	 <p data-bbox="384 1422 983 1478"><i>N</i>-(3-[[2-({1-[2-(dimetilamino)etil]-1<i>H</i>-pirazol-4-il}amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi]fenil]prop-2-enamida</p>	433,2	<p data-bbox="1123 1032 1433 1368">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,06-11,23 (m, 1H), 9,96-10,08 (m, 1H), 8,56-8,64 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,37-6,47 (m, 1H), 6,18-6,30 (m, 2H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,89-4,04 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,18 (s, 6H).</p>
3* (Esquema B)	 <p data-bbox="384 1892 983 1971">1-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-3-metil-4-[[2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi]metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona</p>	404,0	<p data-bbox="1123 1585 1433 1888">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,32 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,93-6,92 (s, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,12-1,11 (d, 3H).</p>

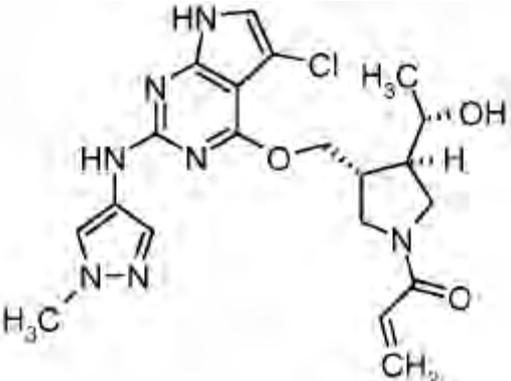
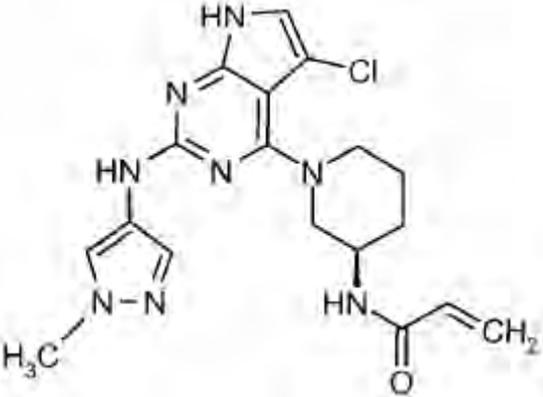
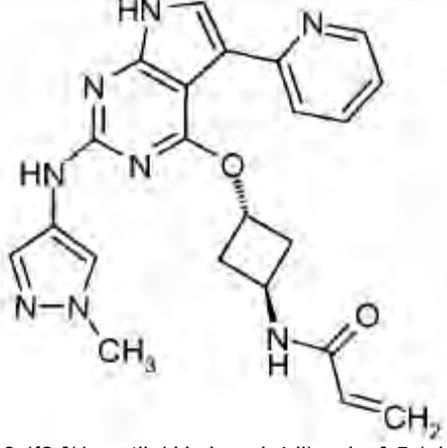
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
4* (Esquema B)	 <p data-bbox="368 770 879 853">1-((3R,4R)-3-metil-4-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)oxi)metil]pirrolidin-1-yl)prop-2-en-1-ona</p>	404,0	<p data-bbox="1110 450 1441 730">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,32 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,93-6,92 (s, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,28-6,11 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,40-2,10 (m, 2H), 1,12-1,11 (d, 3H).</p>
5 (Esquema B)	 <p data-bbox="368 1364 967 1420">N-[cis-3-((5-ciano-2-((1-metil-1H-pirazol-4-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	379,1	<p data-bbox="1110 976 1441 1290">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12,29 (sa, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,01-6,27 (m, 2H), 5,53-5,70 (m, 1H), 5,13 (quin, <i>J</i> = 6,92 Hz, 1H), 4,13 (sixt, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,82-2,99 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 2H).</p>
6 (Esquema B)	 <p data-bbox="368 1951 903 2029">N-[trans-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-yl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)amino)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	353,1	<p data-bbox="1110 1543 1441 1879">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 10,8 (sa, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (sa, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,18-6,29 (m, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1H), 5,60 (dd, <i>J</i> = 10,07; 2,01 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 6,29 Hz, 1H), 4,40 (d, <i>J</i> = 6,55 Hz, 1H), 2,37 (sa, 3H), 2,18 (s, 2H).</p>

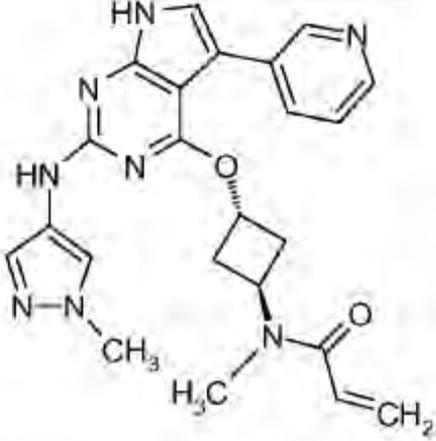
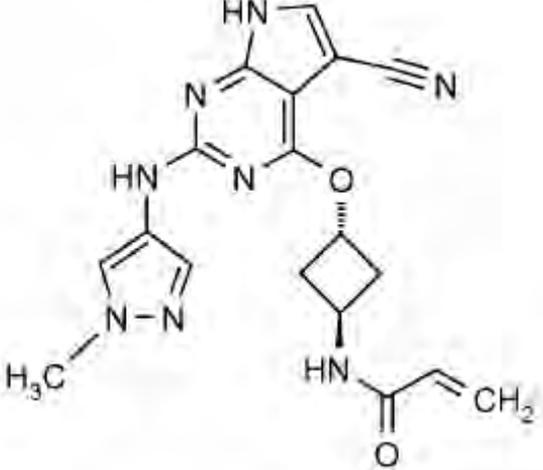
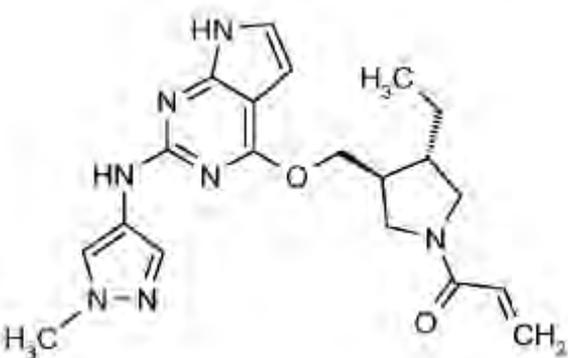
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
7 (Esquema C)	 <p data-bbox="373 860 877 913"><i>N</i>-{3-[(2-[(1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il]amino)-9<i>H</i>-purin-6-il]oxi]fenil]prop-2-enamida</p>	446,05	<p data-bbox="1107 421 1439 810">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12,80 (sa, 1H), 10,37 (sa, 1H), 9,20 (sa, 1H), 8,01-8,11 (m, 1H), 7,61-7,78 (m, 1H), 7,48 (sa, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 6,32 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,33 Hz, 2H), 6,36-6,59 (m, 1H), 6,20-6,34 (m, 1H), 5,77 (dd, <i>J</i> = 10,23; 1,89 Hz, 1H), 4,57 (sa, 1H), 3,99-4,27 (m, 1H), 3,65-3,94 (m, 3H), 3,00 (sa, 2H), 2,79 (m, <i>J</i> = 15,66 Hz, 1H), 2,00 (sa, 1H), 1,23 (s, 1H).</p>
8 (Esquema D)	 <p data-bbox="373 1415 954 1469"><i>N</i>-[3-({2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7<i>H</i>-pirrol[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida</p>	453,0	<p data-bbox="1107 1008 1439 1370">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,80 (sa, 1H), 10,32 (sa, 1H), 8,99-9,14 (m, 1H), 8,95 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 4,78; 1,51 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,55 Hz, 1H), 7,64 (sa, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 7,93; 4,91 Hz, 1H), 7,21 (sa, 1H), 7,04 (sa, 1H), 6,34-6,48 (m, 1H), 6,19-6,31 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 3,58 (sa, 3H).</p>
9 (Esquema F)	 <p data-bbox="373 1930 970 2011">trifluoroacetato de 1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-[(5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrol[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	431,9	<p data-bbox="1107 1545 1439 1908">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,59 (ddd, <i>J</i> = 16,75; 10,27; 1,34 Hz, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 16,75; 2,32 Hz, 1H), 5,68 (dt, <i>J</i> = 10,27; 2,32 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 2H), 3,82-4,09 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,76 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,31 (d, <i>J</i> = 4,65 Hz, 3H), 2,67-2,92 (m, 1H).</p>

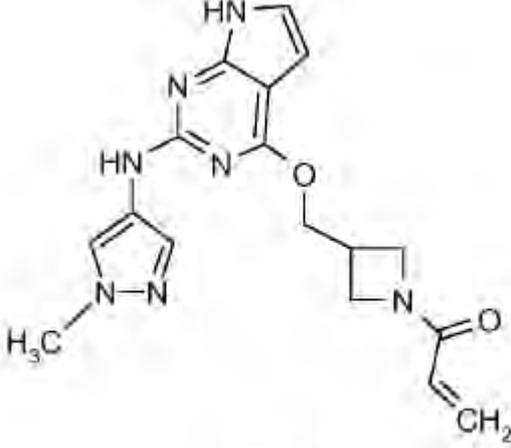
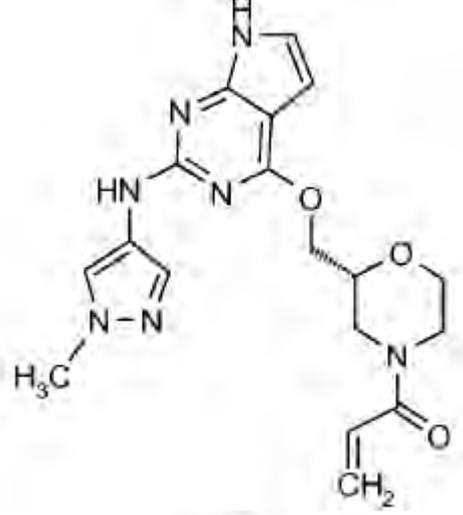
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
10 (Esquema H)	 <p data-bbox="375 801 973 884">1-((3R,4R)-3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-((1S)-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	446,1	<p data-bbox="1109 459 1428 817">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17 mm) δ ppm 1,10 (dd, J = 6,36; 3,56 Hz, 3H), 2,07-2,24 (m, 1H), 2,54-2,73 (m, 1H), 3,28-3,45 (m, 2H), 3,69-4,07 (m, 7H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 5,62-5,70 (m, 1H), 6,11 (ddd, J = 16,78; 2,29; 2,03 Hz, 1H), 6,49-6,63 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 9,04 (s, 1H), 11,47 (sa, 1H).</p>
11 (Esquema G)	 <p data-bbox="375 1310 973 1366">N-((3R)-1-(5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)prop-2-enamida</p>	401,2	<p data-bbox="1109 907 1428 1355">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,40 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 6,19-6,31 (m, 1H), 6,07-6,16 (m, 1H), 5,60 (dd, J = 10,03; 2,45 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,23 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,72 Hz, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (t, J = 11,25 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 11,13 Hz, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,40-1,57 (m, 1H).</p>
12 (Esquema I)	 <p data-bbox="375 1814 973 1892">N-[trans-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil)prop-2-enamida</p>	431,1	<p data-bbox="1109 1444 1428 1803">RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,41-11,96 (m, 1H), 8,88-9,01 (m, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,21-6,32 (m, 1H), 6,09-6,15 (m, 1H), 5,61-5,67 (m, 1H), 5,52-5,60 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 3H), 2,52-2,56 (m, 4H).</p>

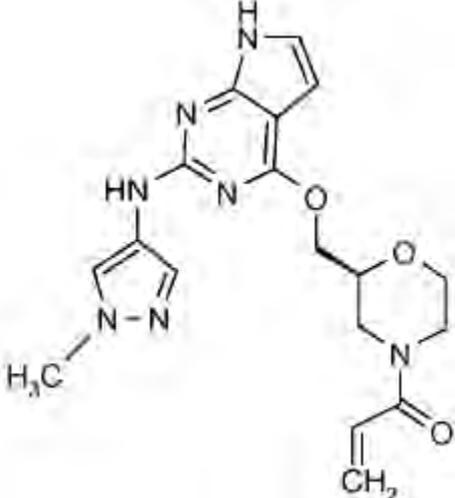
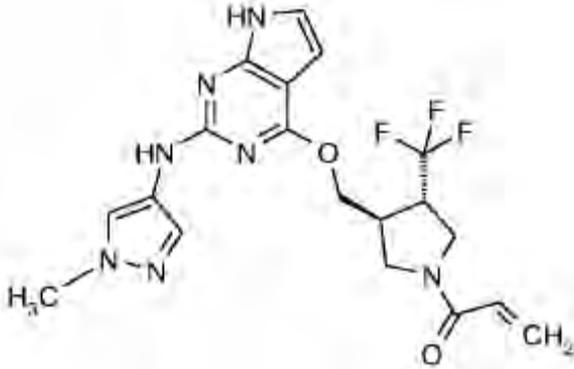
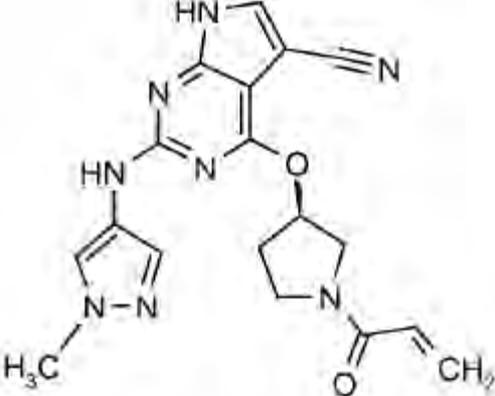
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
13 (Esquema J)	 <p data-bbox="375 853 970 929"><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-3-il)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	445,2	<p data-bbox="1106 488 1430 824">RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,64 (sa, 1H), 8,87-9,00 (m, 2H), 8,43 (d, <i>J</i> = 3,96 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,26 Hz, 1H), 7,87 (sa, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (sa, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,59-6,80 (m, 1H), 5,95-6,15 (m, 1H), 5,65 (sa, 2H), 5,47 (sa, 1H), 3,74-3,88 (m, 3H), 3,07 (sa, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,72 (sa, 2H), 2,29-2,46 (m, 2H).</p>
14 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1413 970 1489"><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-ciano-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	379,1	<p data-bbox="1106 1048 1430 1361">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12,29 (sa, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,01-6,27 (m, 2H), 5,53-5,70 (m, 1H), 5,13 (quin, <i>J</i> = 6,92 Hz, 1H), 4,13 (sixt, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,82-2,99 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 2H).</p>
15* (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1899 970 1982">1-{<i>trans</i>-3-etil-4-[(2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]metil]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona</p>	396,1	<p data-bbox="1106 1525 1430 1944">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,27 (sa, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,87-6,98 (m, 1H), 6,51-6,70 (m, 1H), 6,21-6,31 (m, 1H), 6,13 (dd, <i>J</i> = 16,7; 2,5 Hz, 1H), 5,66 (ddd, <i>J</i> = 10,4; 4,4; 2,4 Hz, 1H), 4,50-4,63 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 3,66-3,98 (m, 5H), 3,01-3,29 (m, 1H), 2,27-2,47 (m, 1H), 1,91-2,16 (m, 1H), 1,58-1,78 (m, 1H), 1,27-1,46 (m, 1H), 0,74-1,00 (m, 4H).</p>

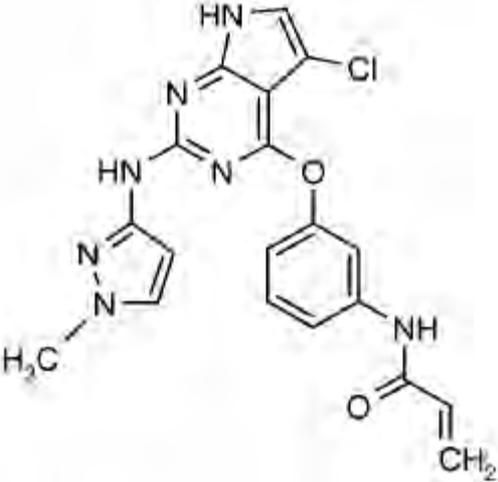
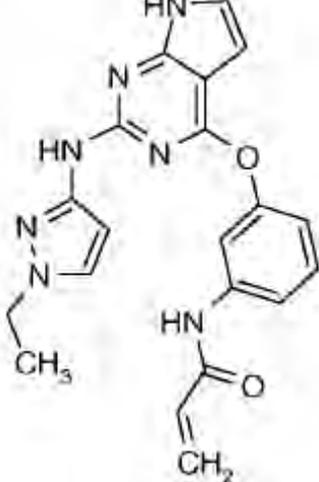
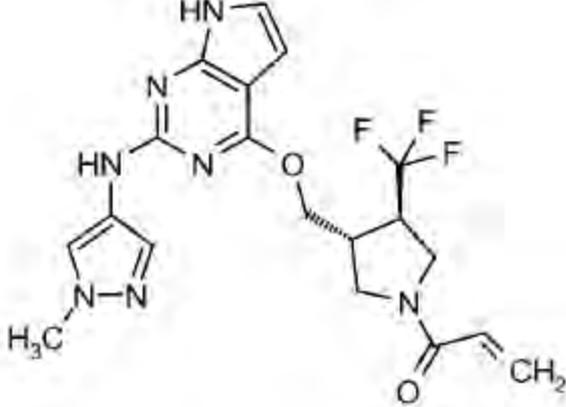
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
16 (Esquema A)	 <p style="text-align: center;">- TFA</p> <p>trifluoroacetato de 1-((2R)-2-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil]azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	354,1	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,24 (sa, 1H), 8,89 (sa, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 2,27 Hz, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> = 6,55 Hz, 1H), 6,24-6,33 (m, 1H), 6,18 (dd, <i>J</i> = 3,27; 2,01 Hz, 1H), 6,06 (dd, <i>J</i> = 17,00; 2,14 Hz, 1H), 5,62 (dd, <i>J</i> = 10,32; 2,27 Hz, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 6,55 Hz, 3H), 4,32 (t, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 4,04 (dd, <i>J</i> = 9,06; 6,04 Hz, 2H), 3,98-4,10 (m, 2H), 3,08 (d, <i>J</i> = 6,04 Hz, 1H).</p>
17 (Esquema B)	 <p style="text-align: center;">- TFA</p> <p>trifluoroacetato de 1-((2R)-2-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil]morfolín-4-il)prop-2-en-1-ona</p>	384,1	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,30 (sa, 1H), 8,93 (sa, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (sa, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 16,62; 10,32 Hz, 1H), 6,28 (sa, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 16,74; 2,14 Hz, 1H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 10,32; 2,27 Hz, 2H), 4,40-4,60 (m, 4H), 4,01-4,22 (m, 1H), 3,87-4,00 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,20 (m, 2H).</p>

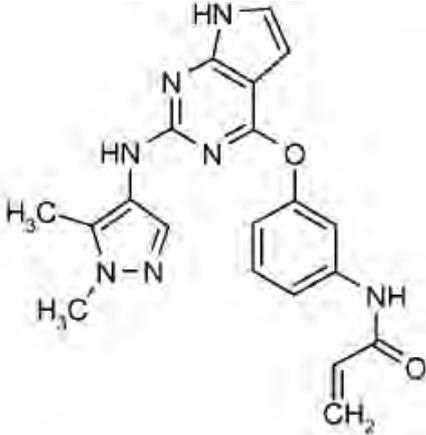
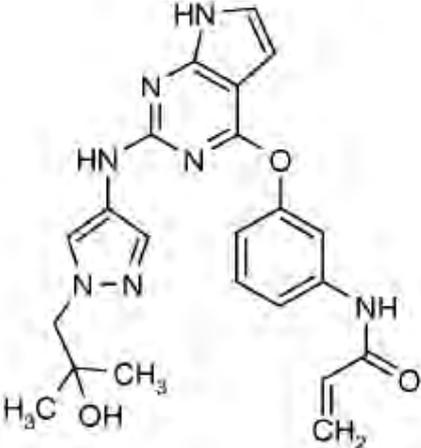
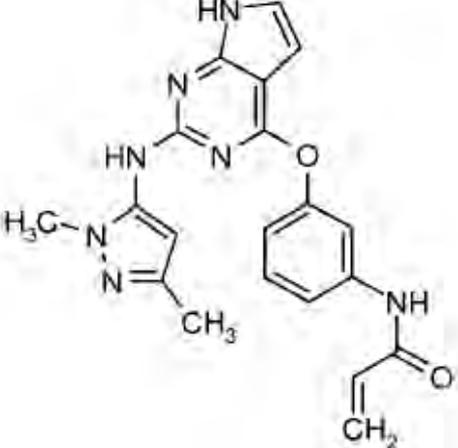
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
18 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 913 959 987">1-((2S)-2-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)morfolin-4-il]prop-2-en-1-ona</p>	384,2	<p data-bbox="1125 495 1428 882">RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,29 (sa, 1H), 8,92 (d, <i>J</i> = 6,82 Hz, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,52(d, <i>J</i> = 10,12 Hz, 1H), 6,90-7,02 (m, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 10,56; 16,51 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 10,56 Hz, 1H), 6,15 (dd, <i>J</i> = 1,98; 16,73 Hz, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> = 1,98; 10,56 Hz, 1H), 4,38-4,56 (m, 2H), 3,88-4,02 (m, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,50 (m, 3H) 3,13-3,29 (m, 1H).</p>
19 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1384 933 1467">1-(((3S,4S)-3-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	458,0 [M+Na] <sup>+</sup>	<p data-bbox="1125 1090 1428 1361">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,29 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,92-6,91 (s, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,24-6,13 (m, 2H), 5,72-5,67 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,05-3,56 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 2H).</p>
20 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1888 901 1962">4-(((3R)-1-acriolpirrolidin-3-il)oxi)-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo</p>	379,4	<p data-bbox="1125 1570 1428 1865">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 9,28 (d, <i>J</i> = 5,67 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,89 Hz, 1H), 7,78-7,87 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (sa, 1H), 6,48-6,68 (m, 1H), 5,98-6,23 (m, 1H), 5,54-5,83 (m, 2H), 3,84-4,06 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65-3,78 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 1H), 2,13-2,40 (m, 2H).</p>

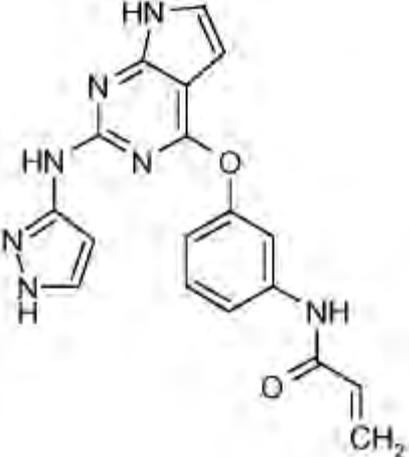
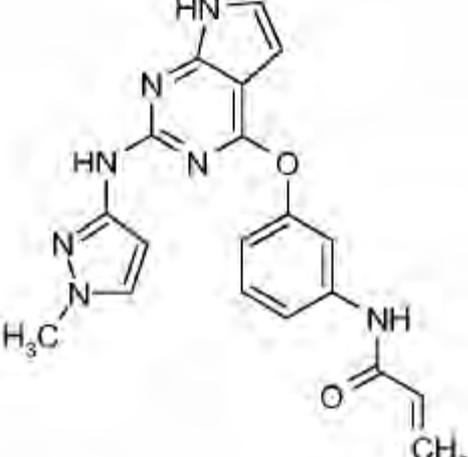
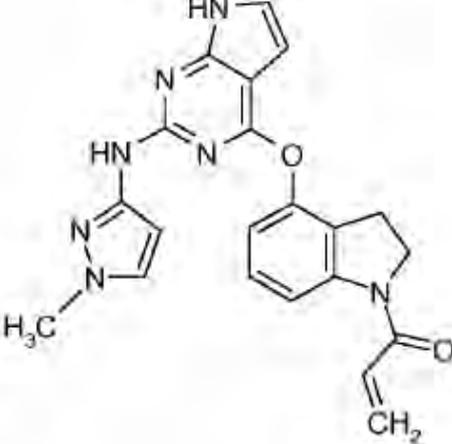
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
21 (Esquema A)	 <p data-bbox="375 900 925 952"><i>N</i>-[3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	410,1	<p data-bbox="1109 515 1428 817">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,71 (sa, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 6,37-6,50 (m, 1H), 6,19-6,32 (m, 1H), 6,04 (sa, 1H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).</p>
22 (Esquema A)	 <p data-bbox="375 1467 925 1518"><i>N</i>-[3-((2-((1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	389,9	<p data-bbox="1109 1064 1428 1388">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,492 (s, 1H), 10,306 (s, 1H), 9,171 (s, 1H), 7,620 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 7,41-7,38 (t, 1H), 7,329 (s, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,99-6,97 (d, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,26-6,21 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,77-5,74 (d, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 1,30-1,26 (t, 3H).</p>
23 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1960 925 2038">1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-[[2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]metil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	458,0 [M+Na] <sup>+</sup>	<p data-bbox="1109 1646 1428 1904">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,29 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,92-6,91 (s, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,24-6,13 (m, 2H), 5,72-5,67 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,05-3,56 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 2H).</p>

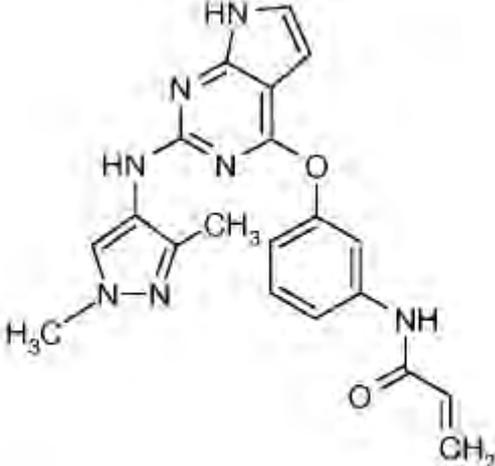
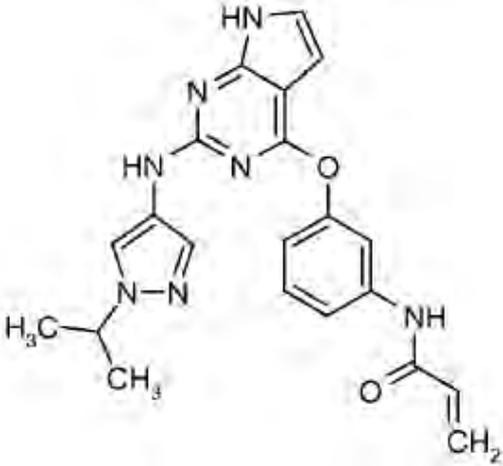
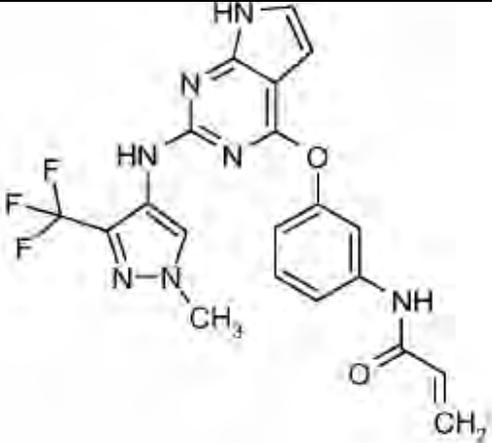
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
24 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 871 911 927"><i>N</i>-[3-({2-[(1,5-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	390,3	<p data-bbox="1107 465 1430 824">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,38 (sa, 1H), 10,32 (sa, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,58-7,70 (m, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,12 Hz, 1H), 7,30 (sa, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H), 6,42 (dd, <i>J</i> = 17,00; 10,20 Hz, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 17,00; 1,89 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 3,02 Hz, 1H), 5,68-5,85 (m, 1H), 3,58-3,77 (m, 3H), 2,07 (s, 3H).</p>
25 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 1422 959 1503"><i>N</i>-{3-[(2-[(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il]amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi]fenil]prop-2-enamida</p>	434,2	<p data-bbox="1107 1039 1430 1375">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,42 (sa, 1H), 10,37 (sa, 1H), 8,94 (sa, 1H), 7,63 (sa, 1H), 7,58 (sa, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 16,39 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,19; 2,05 Hz, 1H), 7,02 (sa, 1H), 6,41 (dd, <i>J</i> = 17,41; 10,24 Hz, 1H), 6,17-6,33 (m, 2H), 5,68-5,84 (m, 1H), 4,64 (sa, 1H), 3,76 (sa, 2H), 0,98 (sa, 6H).</p>
26 (Esquema A)	 <p data-bbox="373 1982 911 2040"><i>N</i>-[3-({2-[(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	390,2	<p data-bbox="1107 1585 1430 1921">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,60 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,32 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,08 (dd, <i>J</i> = 3,53; 2,27 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 7,68; 1,89 Hz, 1H), 6,38-6,48 (m, 1H), 6,19-6,31 (m, 2H), 5,74-5,81 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).</p>

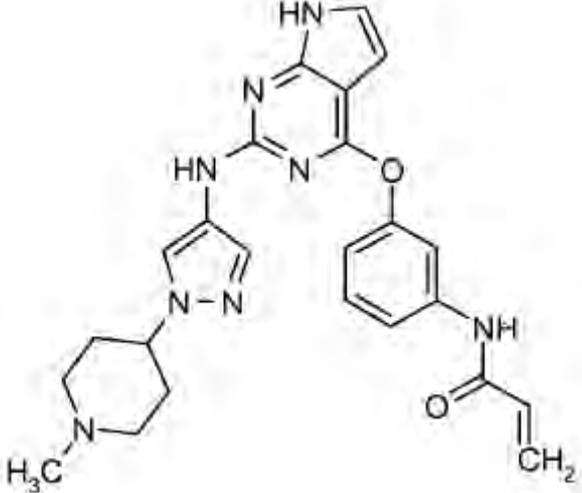
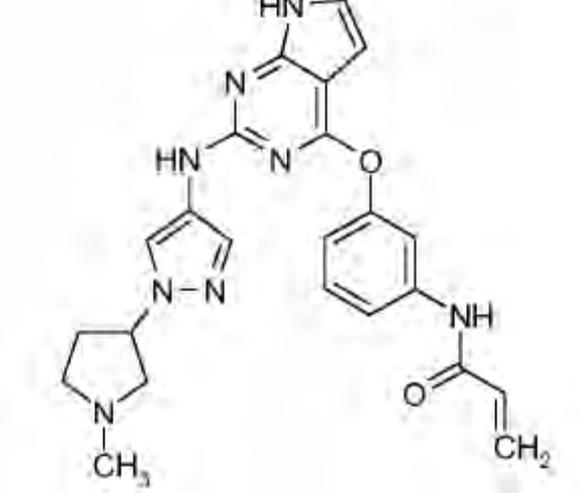
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
27 (Esquema A)	 <p data-bbox="376 882 863 936"><i>N</i>-(3-([2-(1<i>H</i>-pirazol-3-ilamino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi)fenil)prop-2-enamida</p>	383,8 [M+Na] <sup>+</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,28 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,32-7,28 (s, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,46-6,38 (m, 1H), 6,27-6,2 (m, 2H), 5,79-5,72 (m, 1H).
28 (Esquema B)	 <p data-bbox="376 1449 959 1503"><i>N</i>-[3-([2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	376,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,48 (sa, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,13 (sa, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,18 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 3,53 Hz, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,06; 1,76 Hz, 1H), 6,36-6,48 (m, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 6,10-6,21 (m, 2H), 5,65-5,85 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).
29 (Esquema B)	 <p data-bbox="376 2002 959 2069">1-[4-([2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-indol-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	402,3	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,49 (sa, 1H), 9,16 (sa, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,05 (sa, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 1H), 6,61-6,77 (m, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 16,62 Hz, 1H), 6,23 (sa, 1H), 6,06 (sa, 1H), 5,83 (d, <i>J</i> = 11,71 Hz, 1H), 4,18 (sa, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H).

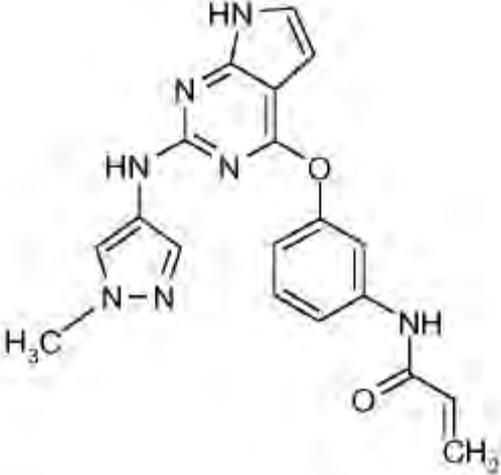
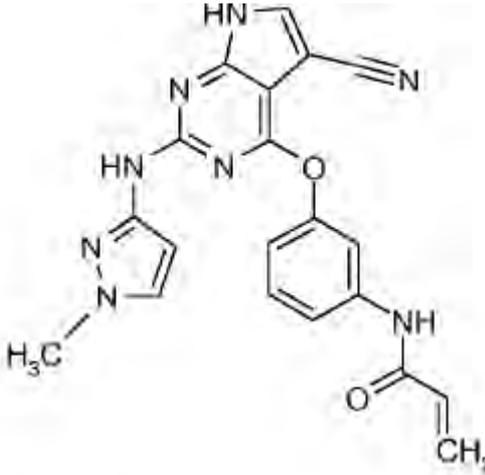
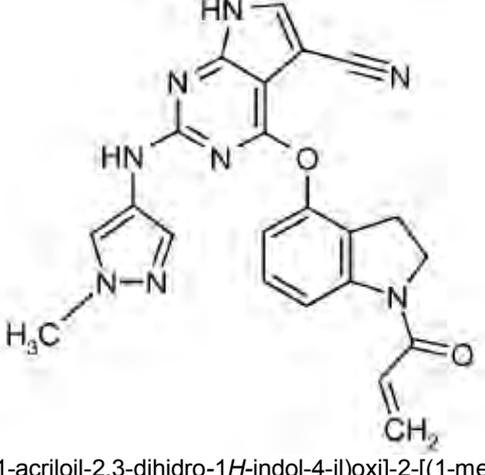
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
30 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 891 911 947"><i>N</i>-[3-((2-((1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	390,1	<p data-bbox="1107 499 1430 801">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,41 (sa, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,27 (sa, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,55 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,93 Hz, 1H), 6,94-7,05 (m, 2H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 17,00; 10,20 Hz, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 17,00; 1,89 Hz, 2H), 5,67-5,82 (m, 1H), 3,53 (sa, 3H), 2,06 (s, 3H).</p>
31 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 1458 922 1514"><i>N</i>-[3-((2-((1-(propan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	404,3	<p data-bbox="1107 1055 1430 1384">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,36-11,47 (m, 1H), 10,27-10,48 (m, 1H), 8,90-9,01 (m, 1H), 7,56-7,70 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,12-7,34 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,37-6,47 (m, 1H), 6,30-6,36 (m, 1H), 6,20-6,28 (m, 1H), 5,73-5,81 (m, 1H), 4,01-4,35 (m, 1H), 0,97-1,50 (m, 6H).</p>
32 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 1989 954 2065"><i>N</i>-[3-((2-((1-metil-3-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	444,1	<p data-bbox="1107 1630 1430 1906">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,35-11,61 (m, 1H), 10,28-10,46 (m, 1H), 8,06-8,24 (m, 1H), 7,53-7,68 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,37-6,47 (m, 1H), 6,21-6,31 (m, 2H), 5,66-5,85 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 3H).</p>

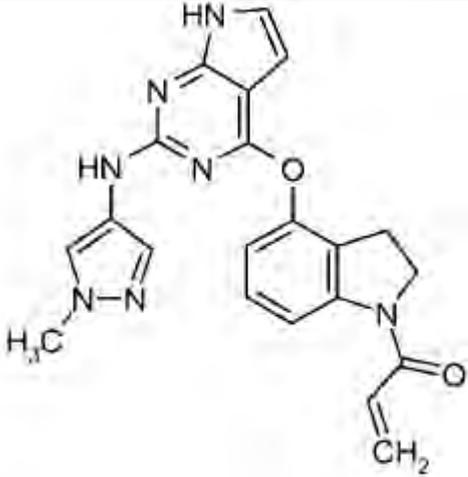
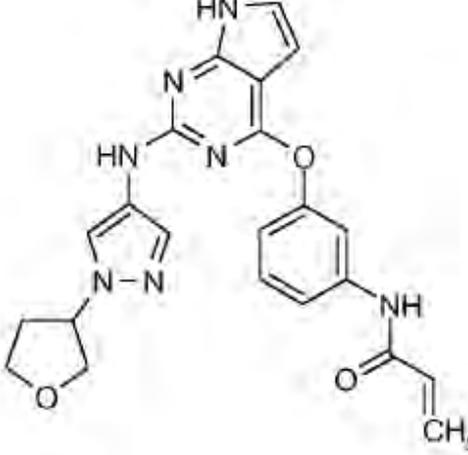
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
33 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 907 957 969"><i>N</i>-{3-[(2-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il]amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida</p>	459,1	<p data-bbox="1109 504 1428 840">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,61-7,69 (m, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,26-6,38 (m, 3H), 5,71 (dd, <i>J</i> = 9,5; 2,4 Hz, 1H), 3,68-3,88 (m, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,76-1,95 (m, 4H).</p>
34 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1478 957 1532"><i>N</i>-{3-[(2-[[1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-il]amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida</p>	445,1	<p data-bbox="1109 1075 1428 1411">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,17 (sa, 1H), 10,05 (sa, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33-7,46 (m, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 6,35-6,49 (m, 1H), 6,21-6,30 (m, 2H), 5,67-5,81 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 1H), 2,83 (dd, <i>J</i> = 9,57; 7,30 Hz, 1H), 2,59-2,74 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 5H), 1,96-2,11 (m, 1H).</p>

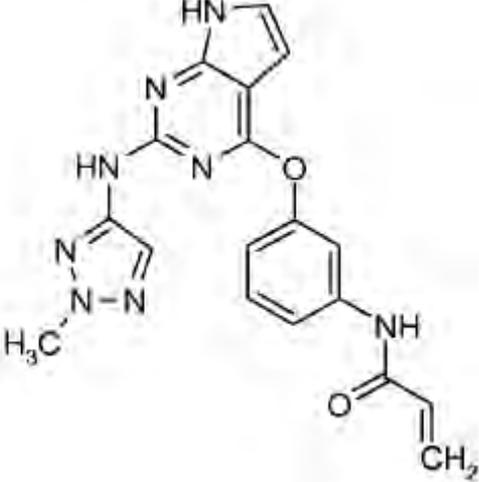
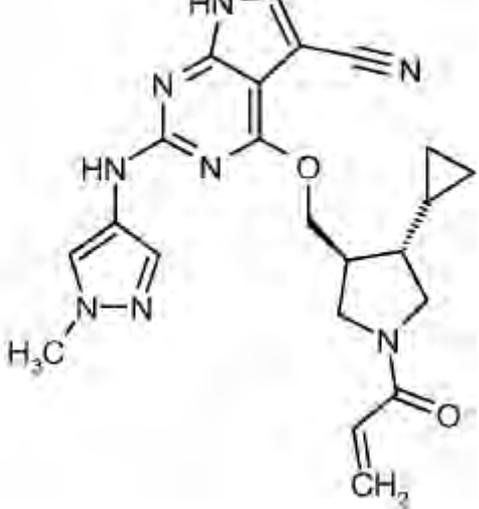
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
35 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 902 954 958"><i>N</i>-[3-({2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi}fenil)prop-2-enamida</p>	376,2	<p data-bbox="1109 510 1428 784">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,41 (sa, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,57-7,70 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,24 (sa, 1H), 7,04 (sa, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 6,37-6,48 (m, 1H), 6,31 (sa, 1H), 6,21-6,28 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,60 (sa, 3H).</p>
36 (Esquema A)	 <p data-bbox="373 1451 928 1507"><i>N</i>-[3-({5-ciano-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi}fenil)prop-2-enamida</p>	401,1	<p data-bbox="1109 1059 1428 1355">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 12,45 (sa, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,59 (s, 0H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (sa, 1H), 7,50 (sa, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,06 Hz, 1H), 7,23 (sa, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 7,30 Hz, 1H), 6,31-6,44 (m, 1H), 6,14-6,26 (m, 1H), 5,97 (sa, 1H), 5,71 (d, <i>J</i> = 10,07 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H).</p>
37 (Esquema B)	 <p data-bbox="373 1989 928 2067">4-[(1-acriloil-2,3-dihidro-1<i>H</i>-indol-4-il)oxi]-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-carbonitrilo</p>	427,2	<p data-bbox="1109 1641 1428 1892">RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 9,20-9,51 (m, 1H), 8,11-8,27 (m, 1H), 8,01-8,10 (m, 1H), 7,31-7,62 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 1H), 6,50-6,91 (m, 2H), 6,22-6,43 (m, 1H), 5,80-5,94 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 3H), 2,90-3,05 (m, 2H).</p>

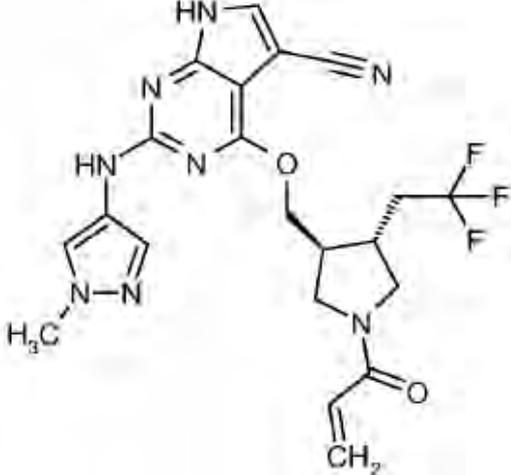
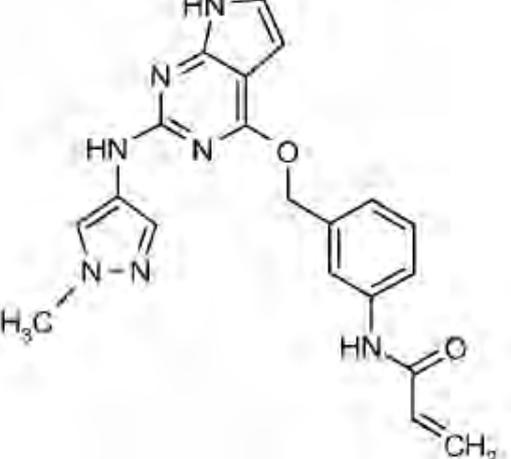
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
38 (Esquema B)	 <p data-bbox="379 898 863 976">1-[4-((2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	402,2	<p data-bbox="1070 539 1433 819">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>), δ ppm 11,38-11,54 (m, 1H), 8,89-9,08 (m, 1H), 8,08-8,32 (m, 1H), 7,29-7,50 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 6,66-6,80 (m, 1H), 6,28-6,39 (m, 2H), 5,77-5,88 (m, 1H), 4,16-4,32 (m, 2H), 3,48-3,81 (m, 3H), 2,88-3,13 (m, 2H).</p>
39 (Esquema B)	 <p data-bbox="379 1451 863 1525"><i>N</i>-{3-[(2-[(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]fenil}prop-2-enamida</p>	432,1	<p data-bbox="1070 1066 1433 1424">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,43 (sa, 1H), 10,35 (sa, 1H), 8,99 (sa, 1H), 7,56-7,71 (m, 2H), 7,46 (sa, 1H), 7,30 (sa, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,12; 1,70 Hz, 1H), 6,42 (dd, <i>J</i> = 17,00; 10,20 Hz, 1H), 6,32 (sa, 1H), 6,25 (dd, <i>J</i> = 17,00; 1,89 Hz, 1H), 5,68-5,85 (m, 1H), 4,65 (sa, 1H), 3,89 (sa, 2H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,69 (sa, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,08 (d, <i>J</i> = 13,22 Hz, 1H).</p>

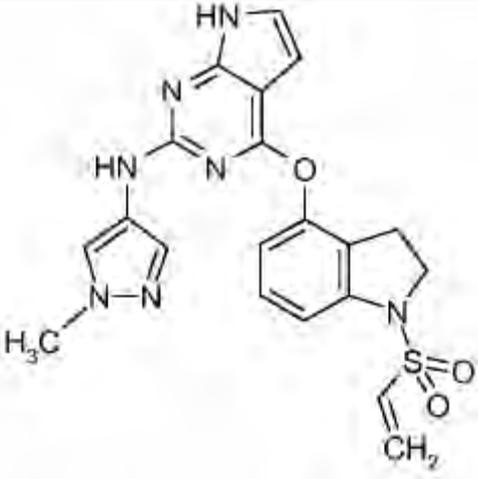
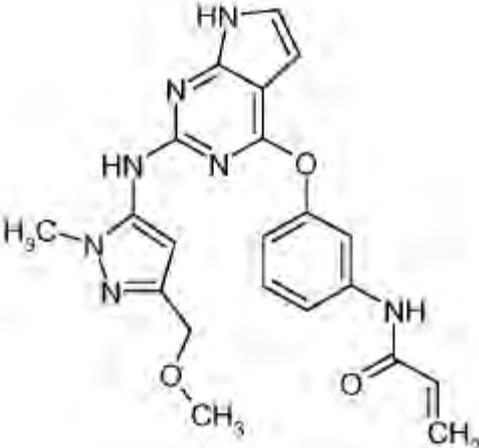
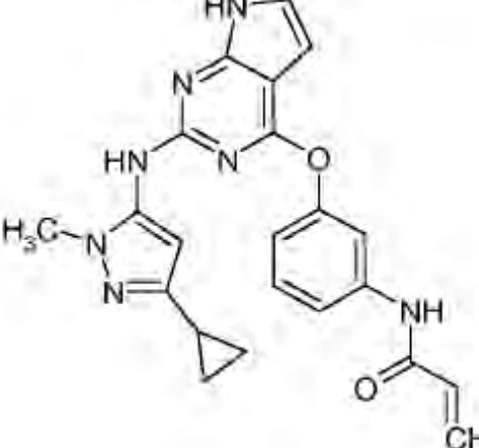
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
40 (Esquema B)	 <p data-bbox="379 907 911 965"><i>N</i>-[3-({2-[(2-metil-2<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	377,3	<p data-bbox="1070 521 1430 797">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,61 (sa, 1H), 10,41 (sa, 1H), 9,81 (sa, 1H), 7,66 (sa, 2H), 7,51 (t, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,12 (sa, 1H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,69; 1,51 Hz, 1H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 16,62; 10,20 Hz, 1H), 6,35 (sa, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 17,00; 1,89 Hz, 1H), 5,67-5,86 (m, 1H), 3,78 (sa, 3H).</p>
41*** (Esquema B)	 <p data-bbox="379 1518 884 1592">4-[[<i>trans</i>-1-acriolil-4-ciclopropilpirrolidin-3-il]metoxi]-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-carbonitrilo</p>	433,3	<p data-bbox="1070 1066 1430 1453">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 9,27 (d, <i>J</i> = 6,36 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,45-6,69 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,56-4,86 (m, 1H), 4,33-4,48 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (dd, <i>J</i> = 7,63; 11,95 Hz, 1H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 9,16; 11,95 Hz, 1H), 2,52-2,74 (m, 1H), 1,43-1,75 (m, 1H), 0,69-0,91 (m, 1H), 0,47-0,58 (m, 1H), 0,35-0,45 (m, 1H), 0,08-0,29 (m, 2H).</p>

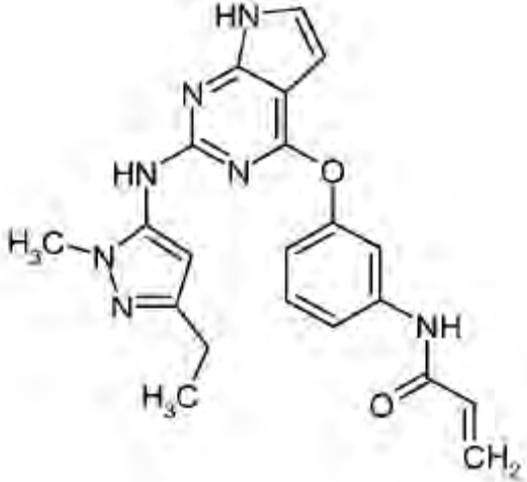
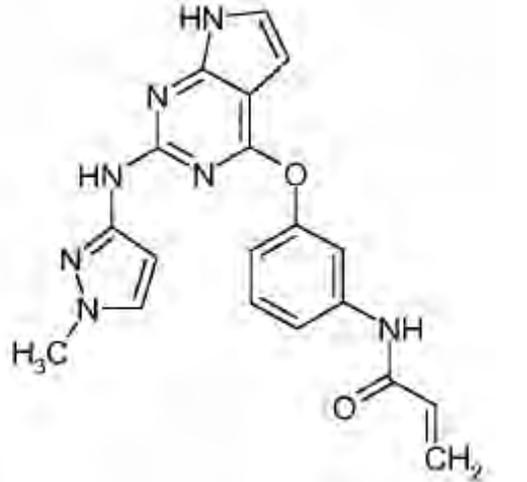
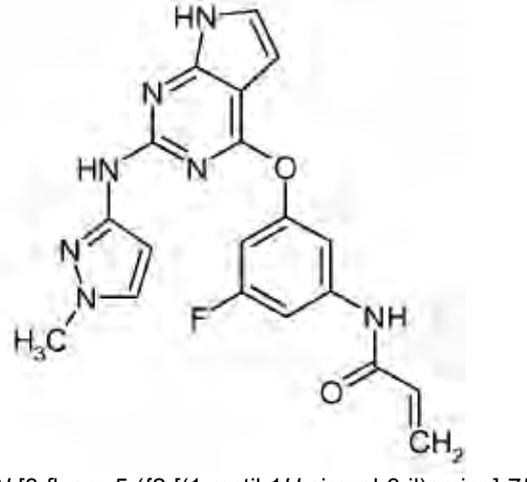
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
42*** (Esquema B)	 <p data-bbox="379 891 906 974">4-[[<i>trans</i>-1-acriiloil-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]-2-[(1- metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-5-carbonitrilo</p>	475,0	<p data-bbox="1074 517 1428 790">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 9,00 (d, <i>J</i> = 11,27 Hz, 1H), 7,90 (s,1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 5,12 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,45-6,69 (m,1H), 6,04-6,27 (m,1H), 5,58-5,80 (m,1H), 4,45-4,73 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 4H), 3,11-3,28 (m, 1H), 2,73-3,01 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,30-2,47 (m, 3H).</p>
43 (Esquema B)	 <p data-bbox="379 1467 906 1579">HCl clorhidrato de <i>N</i>-{3-[(2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]- 7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi)metil]fenil}prop-2-enamida</p>	390,10	<p data-bbox="1074 1120 1428 1393">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,31 (sa, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,92 (sa, 1H), 7,85 (sa, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,93 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,30 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 3,53; 2,27 Hz, 1H), 6,38-6,50 (m, 1H), 6,18-6,33 (m, 2H), 5,72-5,79 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).</p>

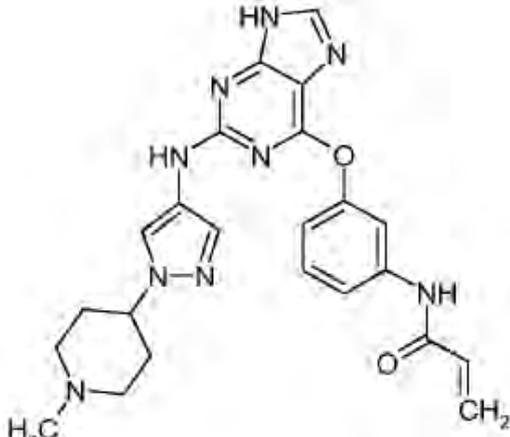
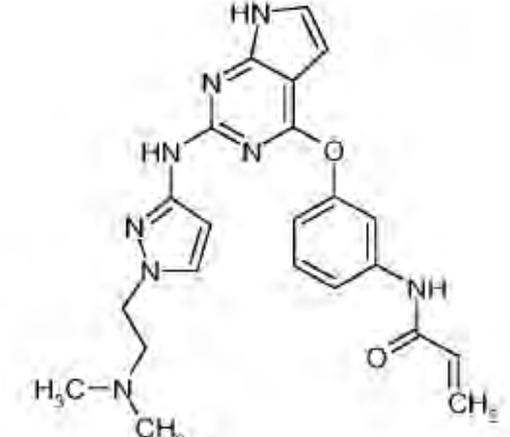
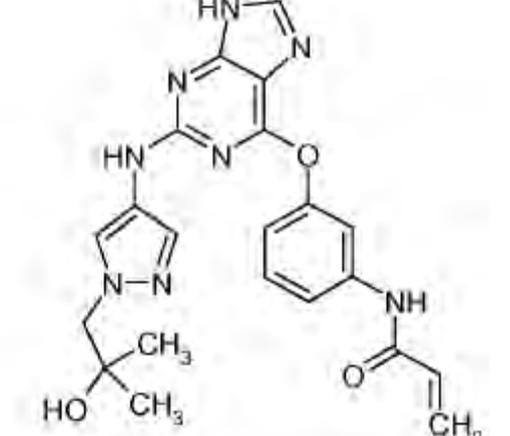
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
44 (Esquema B)	 <p>4-[[1-(etenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]oxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina</p>	438,1	N/A
45 (Esquema A)	 <p>N-{3-[(2-[[3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil}prop-2-enamida</p>	420,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,63 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,09-6,95 (m, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 6,25-6,20 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).
46 (Esquema A)	 <p>N-[3-[(2-[[3-(ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida</p>	438,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,60 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,22-6,27 (m, 1H), 5,68-5,78 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 0,70-0,74 (m, 2H), 0,46-0,47 (m, 2H).

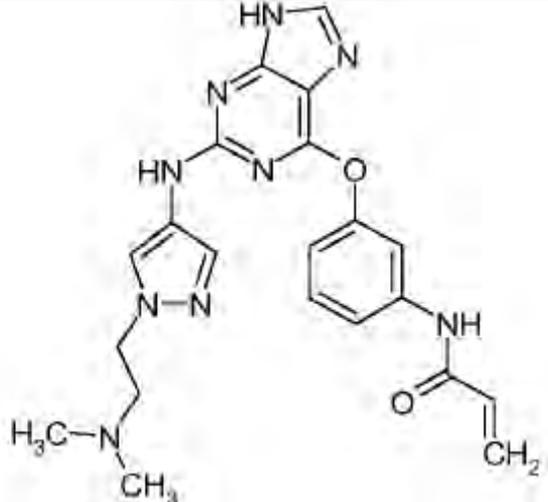
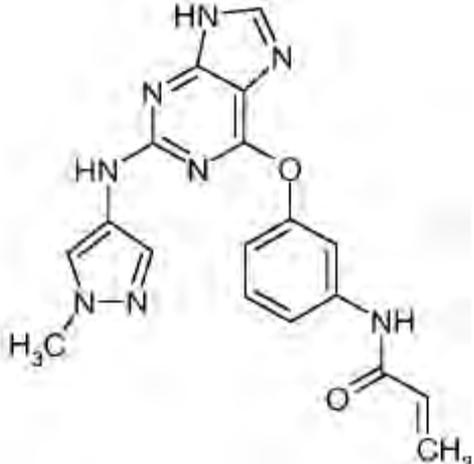
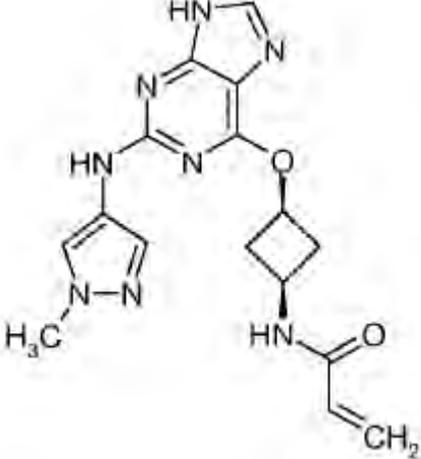
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
47 (Esquema A)	 <p data-bbox="371 898 911 954"><i>N</i>-[3-((2-((3-etil-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	404,1	<p data-bbox="1107 488 1430 797">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,60 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 7,41-7,37 (t, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,98-6,96 (m, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,27-6,22 (m, 2H), 5,78-5,75 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,37-2,32 (c, 2H), 1,07-1,03 (t, 3H).</p>
48 (Esquema A)	 <p data-bbox="371 1458 954 1514"><i>N</i>-[3-((2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	398,0	<p data-bbox="1107 1077 1430 1335">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,44 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,05-6,88 (m, 2H), 6,43-6,31 (m, 1H), 6,25-6,05 (m, 3H), 5,80-5,68 (m, 1H), 3,60 (s, 3H).</p>
49 (Esquema A)	 <p data-bbox="371 2007 930 2063"><i>N</i>-[3-fluoro-5-((2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	394,0	<p data-bbox="1107 1653 1430 1883">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,53 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,60-7,57 (d, 1H), 7,34-7,30 (d, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,00-6,98 (d, 1H), 6,38-6,17 (m, 4H), 5,82-5,80 (d, 1H), 3,66 (s, 3H).</p>

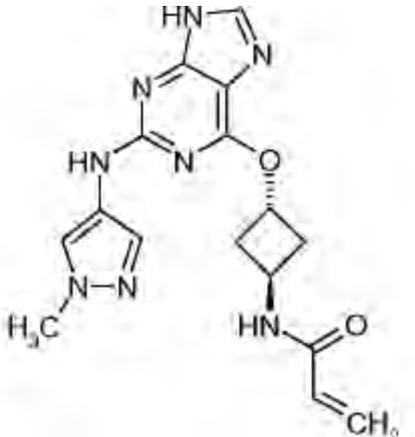
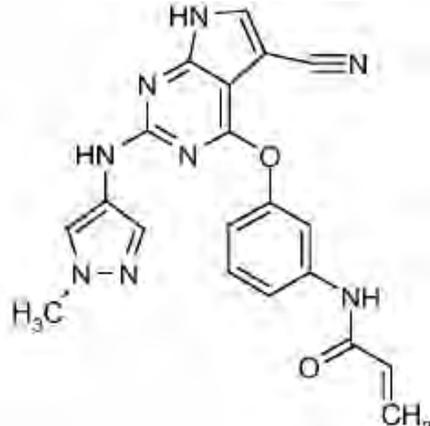
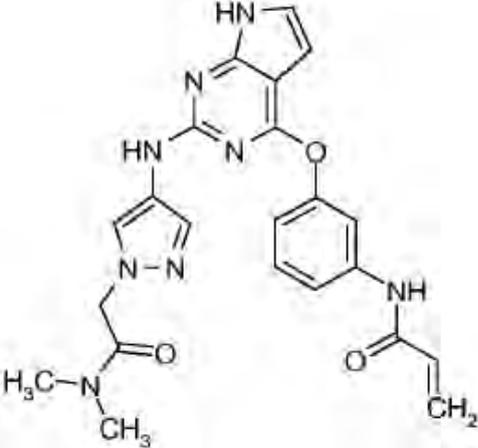
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
50 (Esquema C)	 <p><i>N</i>-{3-[(2-[(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]amino)-9H-purin-6-il]oxi]fenil}prop-2-enamida</p>	460,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,79 (sa, 1H), 10,42 (sa, 1H), 9,23 (sa, 1H), 8,07 (sa, 1H), 7,58 (sa, 1H), 7,50 (sa, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 12,63 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2H), 6,38-6,57 (m, 1H), 6,27 (dd, <i>J</i> = 17,05; 1,64 Hz, 1H), 5,79 (dd, <i>J</i> = 10,11; 1,77 Hz, 1H), 3,79 (sa, 2H), 3,62 (m, <i>J</i> = 11,87 Hz, 2H), 2,93 (sa, 1H), 2,65-2,82 (m, 2H), 1,81-2,14 (m, 3H), 1,18-1,31 (m, 1H), 0,75-0,92 (m, 1H).
51 (Esquema B)	 <p><i>N</i>-(3-[[2-[[1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-3-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxi]fenil)prop-2-enamida</p>	434,1	RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,11 (sa, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,14 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,03; 1,65 Hz, 1H), 6,42 (dd, <i>J</i> = 17,06; 10,23 Hz, 1H), 6,25 (dd, <i>J</i> = 16,95; 1,76 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 3,30 Hz, 1H), 6,11 (sa, 1H), 5,76 (dd, <i>J</i> = 10,12; 1,76 Hz, 1H), 3,98 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,12 (s, 6H).
52 (Esquema C)	 <p><i>N</i>-{3-[(2-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]amino)-9H-purin-6-il]oxi]fenil}prop-2-enamida</p>	435,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,56 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (ddd, <i>J</i> = 8,12; 2,20; 1,01 Hz, 1H), 6,38-6,49 (m, 1H), 6,21-6,32 (m, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,07; 2,01 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,03 (s, 6H).

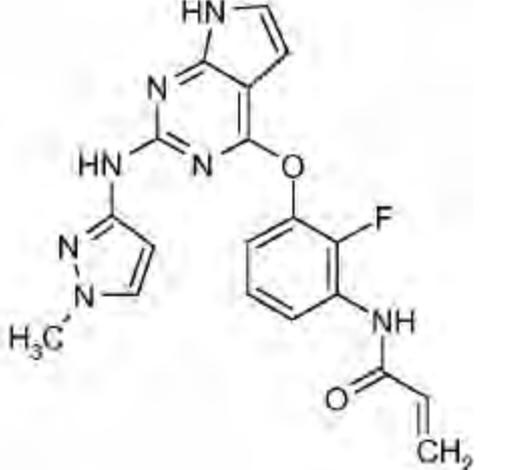
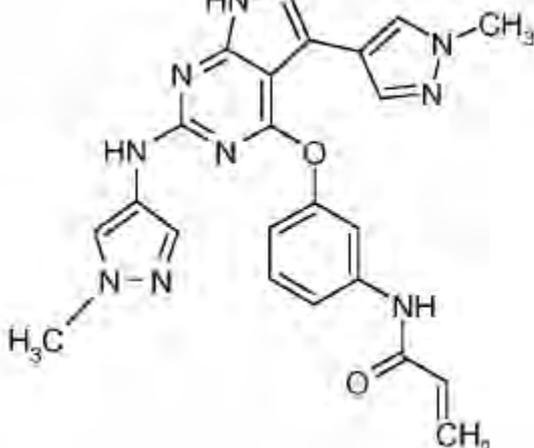
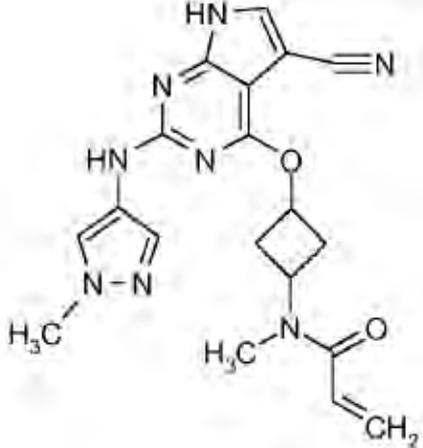
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
53 (Esquema C)	 <p><i>N</i>-(3-([2-((1-[2-(dimetilamino)etil]-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-9<i>H</i>-purin-6-il)oxi]fenil)prop-2-enamida</p>	434,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,57 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,88 (sa, 1H), 8,01 (sa, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,27-7,57 (m, 3H), 6,94-7,08 (m, 1H), 6,37-6,52 (m, 1H), 6,23-6,30 (m, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,20; 1,89 Hz, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,80 Hz, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,34-2,43 (m, 2H)
54 (Esquema A)	 <p><i>N</i>-[3-({2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-9<i>H</i>-purin-6-il]oxi]fenil]prop-2-enamida</p>	377,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 12,57 (sa, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 17,08; 10,07 Hz, 1H), 6,26 (dd, <i>J</i> = 16,84; 2,01 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,20, 1,89 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H).
55** (Esquema B)	 <p><i>N</i>-[(<i>cis</i>)3-({2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-9<i>H</i>-purin-6-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	355,2	N/A

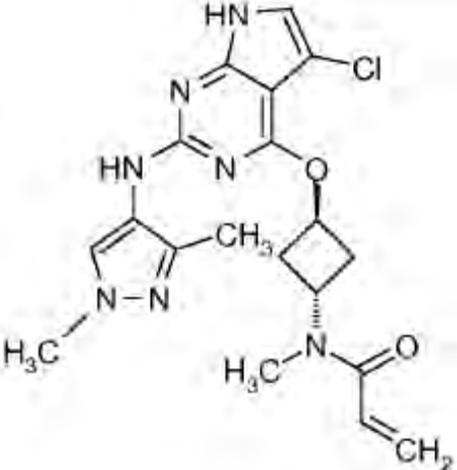
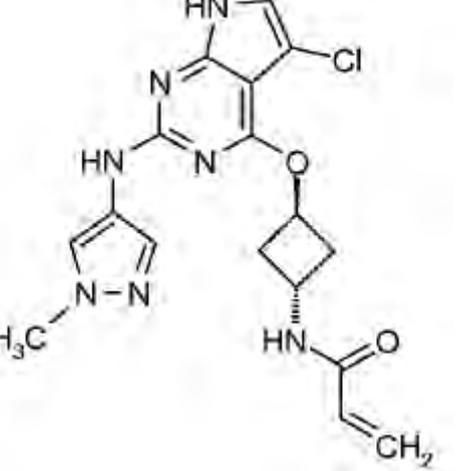
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
56** (Esquema B)	 <p data-bbox="375 873 917 929"><i>N</i>-((<i>trans</i>)-3-((2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-9<i>H</i>-purin-6-il)oxi)ciclobutil)prop-2-enamida</p>	355,2	N/A
57 (Esquema A)	 <p data-bbox="375 1411 933 1467"><i>N</i>-[3-((5-ciano-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	401,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ (ppm), 10,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,46 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (sa, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,94-7,09 (m, 1H), 6,36-6,50 (m, 1H), 6,19-6,31 (m, 1H), 5,61-5,78 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).
58 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1948 957 2016"><i>N</i>-(3-((1-([2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)fenil)prop-2-enamida</p>	447,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,42 (sa, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,65 (m, <i>J</i> = 12,63 Hz, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,17-7,48 (m, 3H), 6,92-7,10 (m, 2H), 6,42 (m, <i>J</i> = 10,11 Hz, 1H), 6,17-6,32 (m, 2H), 5,76 (d, <i>J</i> = 9,85 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

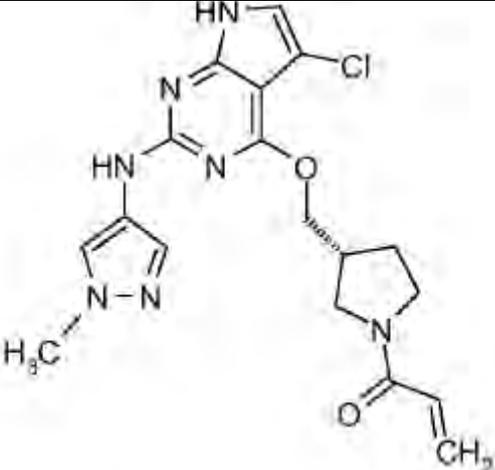
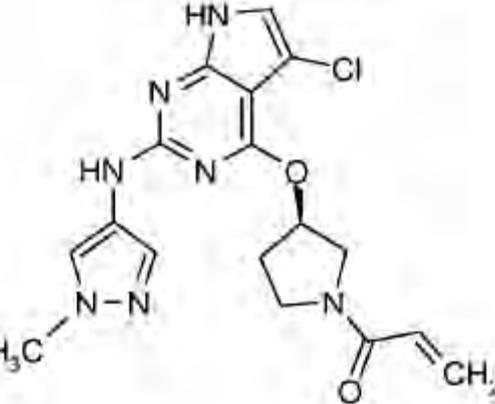
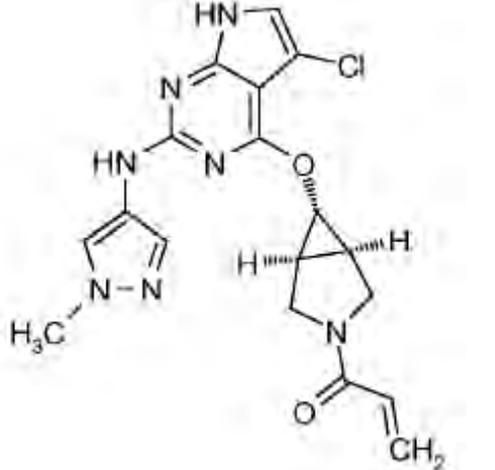
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
59 (Esquema A)	 <p data-bbox="375 896 933 952"><i>N</i>-[2-fluoro-3-({2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	394,0	<p data-bbox="1109 526 1428 750">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,57 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,64-6,60 (c, 1H), 6,38-6,29 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,82-5,79 (d, 1H), 3,65 (s, 3H).</p>
60 (Esquema D)	 <p data-bbox="375 1444 957 1523"><i>N</i>-[3-({5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)fenil]prop-2-enamida</p>	456,0	<p data-bbox="1109 1064 1428 1344">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,45 (sa, 1H), 10,34 (sa, 1H), 8,97 (sa, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (sa, 2H), 7,50 (sa, 1H), 7,25 (sa, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1H), 6,35-6,56 (m, 1H), 6,21-6,33 (m, 1H), 5,78 (d, <i>J</i> = 10,32 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (sa, 3H).</p>
61 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1993 949 2072"><i>N</i>-[3-({5-ciano-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	393,1	<p data-bbox="1109 1646 1428 1870">RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 9,17 (m), 7,76-8,00 (m), 7,44-7,61 (m), 6,75 (m), 6,09 (m), 5,69 (m), 5,47 (m), 4,96-5,24 (m), 4,63 (m), 4,41 (m), 3,81 (m), 3,80 (m), 2,64-2,87 (m), 2,54 (s), 2,37 (m), 2,26 (m)</p>

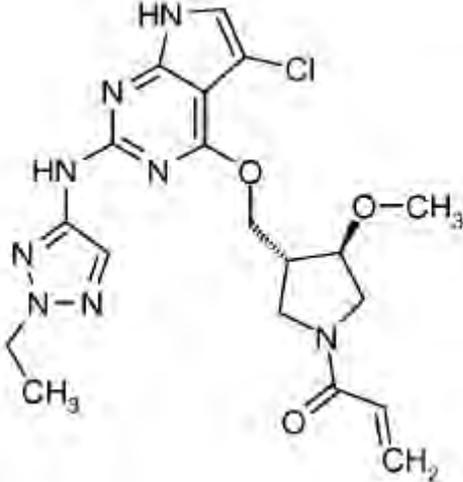
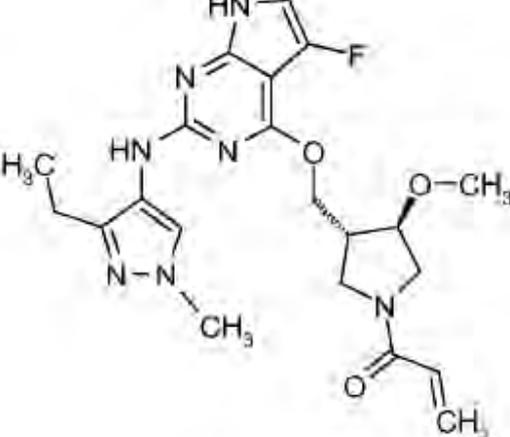
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
62 (Esquema F)	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	415,2/ 417,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,46 (sa, 1H), 8,21 (sa, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,71 (sa, 1H), 6,07 (sa, 1H), 5,68 (d, 1H), 5,43 (sa, 1H), 4,79-5,21 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (sa, 3H), 2,70 (sa, 2H), 2,31-2,47 (m, 2H), 2,08 (s, 3H)
63 (Esquema F)	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	388,1/ 391,1	RMN de <sup>1</sup> H (Acetona) δ ppm 8,19 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,71 (1H, d, <i>J</i> = 6,1 Hz), 7,54 (1H, s), 6,99 (1H, s), 6,06-6,41 (2H, m), 5,59 (1H, dd, <i>J</i> = 2,8 y 9,6 Hz), 5,40-5,56 (1H, m), 4,45-4,71 (1H, m), 3,83 (3H, s), 2,51-2,69 (4H, m).

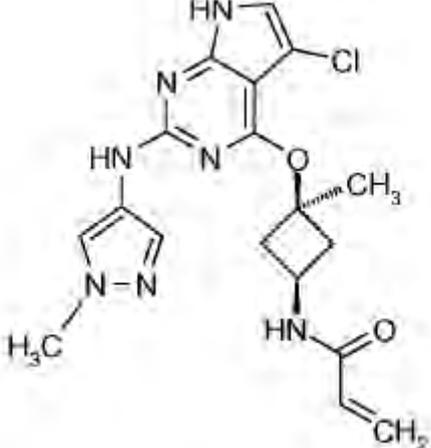
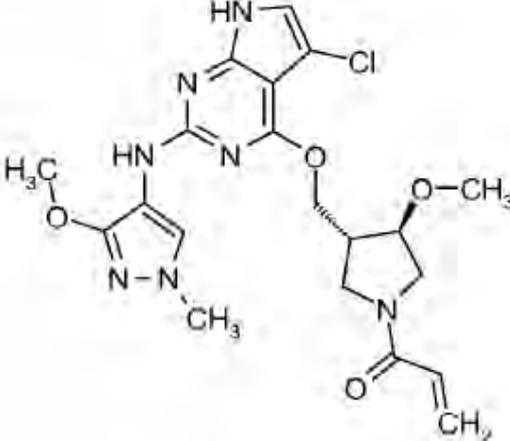
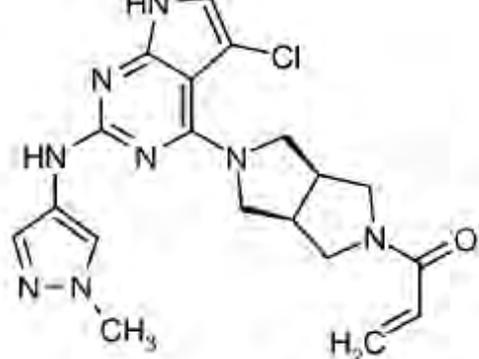
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
64 (Esquema F)	 <p>1-((3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil]pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	402,0/ 403,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,48 (sa, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,58 (ddd, <i>J</i> = 3,02; 10,32; 16,87 Hz, 1H), 6,13 (ddd, <i>J</i> = 0,76; 2,39; 16,74 Hz, 1H), 5,58-5,82 (m, 1H), 4,45 (dc, <i>J</i> = 6,80; 10,58 Hz, 2H), 3,71-3,88 (m, 4H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,34-3,53 (m, 1H), 2,63-2,90 (m, 1H), 2,01-2,24 (m, 1H), 1,71-1,97 (m, 1H).
65 (Esquema F)	 <p>1-((3R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	388,0/ 389,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,06 (d, <i>J</i> = 2,52 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 1,26 Hz, 1H), 6,47-6,77 (m, 1H), 6,15 (ddd, <i>J</i> = 16,81; 5,60; 2,52 Hz, 1H), 5,58-5,85 (m, 2H), 4,00 (m, 0,5H), 3,77-3,88 (m, 4,5H), 3,64-3,77 (m, 2H), 3,45-3,59 (m, 1H), 2,13-2,44 (m, 2H).
66 (Esquema F)	 <p>1-((1R,5S,6s)-6-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-3-azabicyclo[3,1,0]hex-3-il)prop-2-en-1-ona</p>	400,2/ 401,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,37-6,73 (m, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 2,27 Hz, 1H), 5,70 (d, <i>J</i> = 12,84 Hz, 1H), 4,03-4,16 (m, 1H), 3,86-4,00 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,45-3,61 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 1,92-2,05 (m, 1H).

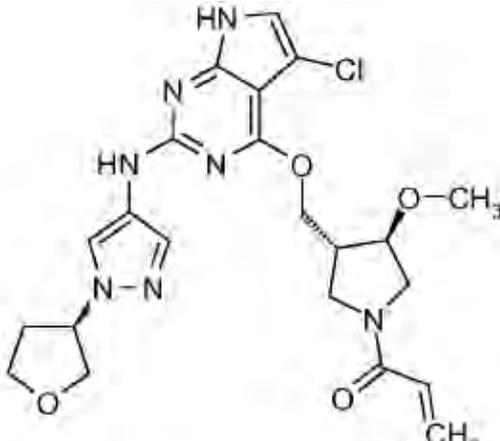
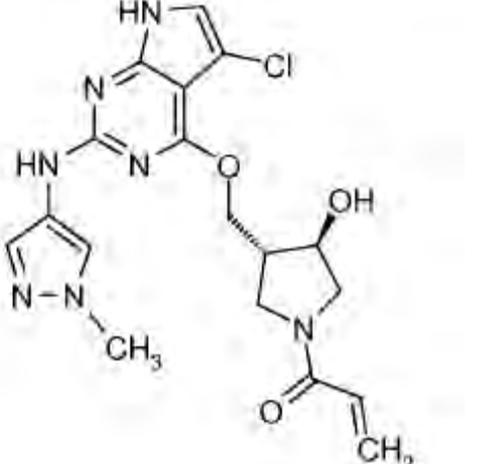
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
67 (Esquema F)	 <p data-bbox="379 900 906 981">1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-(((5-cloro-2-((2-etil-2<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	447/ 448,9	<p data-bbox="1072 488 1433 878">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,57 (sa, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 6,49 (ddd, <i>J</i> = 16,8; 10,2; 2,0 Hz, 1H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 16,8; 2,4 Hz, 1H), 5,58 (dd, <i>J</i> = 10,5; 2,1 Hz, 1H), 4,32-4,48 (m, 2H), 4,23 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,59-3,79 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,21 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 3H), 2,62-2,85 (m, 1H), 1,34 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).</p>
68 (Esquema F)	 <p data-bbox="379 1438 906 1547">1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-(((2-((3-etil-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-5-fluoro-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	444,1	<p data-bbox="1072 1079 1433 1438">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,02 (sa, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 4,03 Hz, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 2,27 Hz, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 16,62; 10,32 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,87 Hz, 1H), 5,68 (dt, <i>J</i> = 10,26; 2,68 Hz, 1H), 4,34-4,53 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 10,70; 7,68 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,42-3,65 (m, 3H), 3,29 (d, <i>J</i> = 4,53 Hz, 3H), 2,68-2,91 (m, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,55 Hz, 3H).</p>

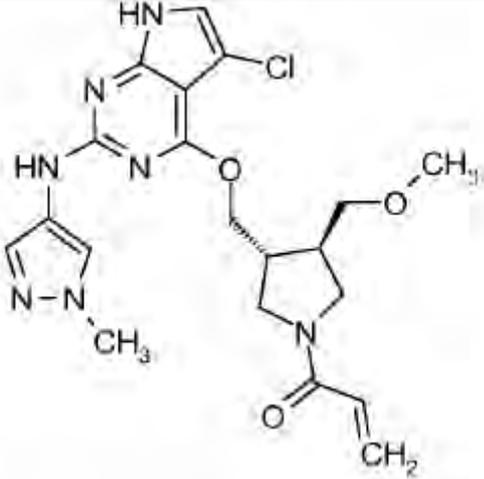
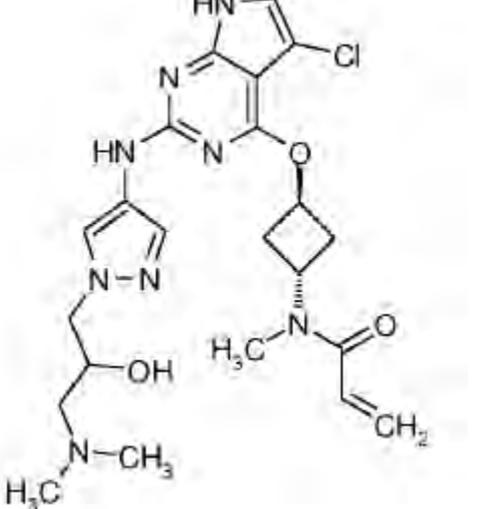
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
69 (Esquema B)	 <p><i>N</i>-[<i>cis</i>-3-((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)-3-metilciclobutil]prop-2-enamida</p>	402,1/ 404,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1,69-1,90 (m, 3H), 2,27 (dd, <i>J</i> = 13,60; 6,39 Hz, 2H), 2,86 (dd, <i>J</i> = 13,05; 8,83 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,24-4,37 (m, 1H), 5,59 (dd, <i>J</i> = 10,09; 2,02 Hz, 1H), 6,08 (m, <i>J</i> = 16,81; 1,96 Hz, 1H), 6,22 (dd, <i>J</i> = 16,93; 10,09 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,08 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,82 (sa, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 6,54 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,43 (sa, 1H).
70 (Esquema F)	 <p>1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-((5-cloro-2-((3-metoxi-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	462,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,43 (sa, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,27 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,49 (dd, <i>J</i> = 16,80; 10,23 Hz, 1H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 16,67; 2,27 Hz, 1H), 5,58 (dt, <i>J</i> = 10,29; 1,80 Hz, 1H), 4,21-4,39 (m, 2H), 3,89-3,99 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 3H), 3,62 (d, <i>J</i> = 5,05 Hz, 1H), 3,55-3,60 (m, 3H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 1H), 3,20 (d, <i>J</i> = 4,55 Hz, 3H), 2,59-2,77 (m, 1H).
71 (Esquema B)	 <p>1-((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-5-((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)hexahidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)prop-2-en-1-ona</p>	413,1/ 414,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,54 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,49-6,69 (m, 1H), 5,99-6,25 (m, 1H), 5,55-5,73 (m, 1H), 4,03 (d, <i>J</i> = 3,02 Hz, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (m, 3H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H).

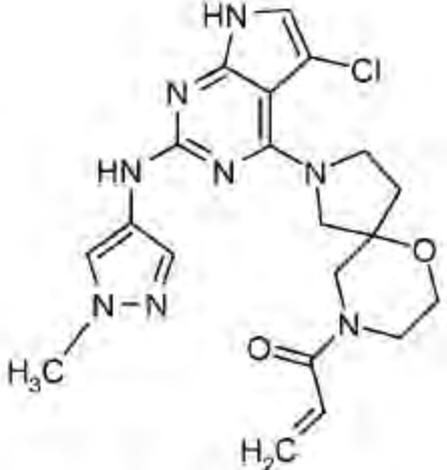
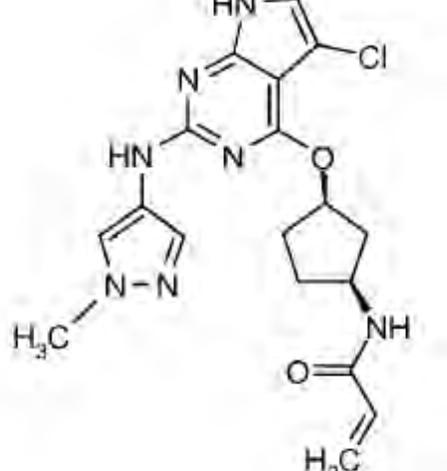
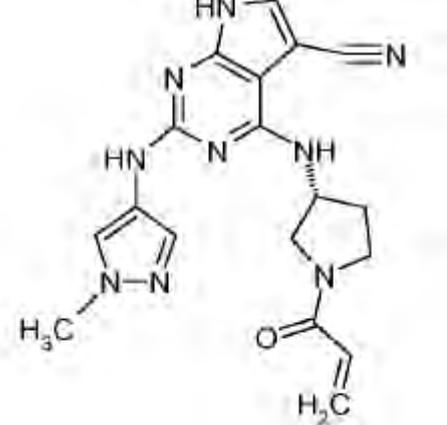
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
72 (Esquema F)	 <p>1-((3R,4R)-3-(((5-cloro-2-((1-(3R)-tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	489,9/ 487,9	<p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17 mm) δ ppm 11,39-11,58 (m, 1H), 9,10 (d, <i>J</i> = 1,02 Hz, 1H), 7,84-8,09 (m, 1H), 7,44-7,59 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,29 Hz, 1H), 6,48-6,66 (m, 1H), 6,05-6,18 (m, 1H), 5,59-5,75 (m, 1H), 4,88-5,00 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 3,65-4,07 (m, 9H), 3,28 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3H), 2,68-2,89 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H).</p>
73 (Esquema H)	 <p>1-((3R,4R)-3-(((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	418,1	<p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-17 mm) δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 1,11 Hz, 1H), 6,56 (td, <i>J</i> = 17,21; 10,37 Hz, 1H), 6,12 (dd, <i>J</i> = 16,72; 2,35 Hz, 1H), 5,66 (dt, <i>J</i> = 10,30; 2,73 Hz, 1H), 4,50 (sa, 1H), 4,39 (sa, 1H), 4,28 (d, <i>J</i> = 4,70 Hz, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,59 (dd, <i>J</i> = 10,64; 5,39 Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 2H), 2,55-2,69 (m, 1H).</p>

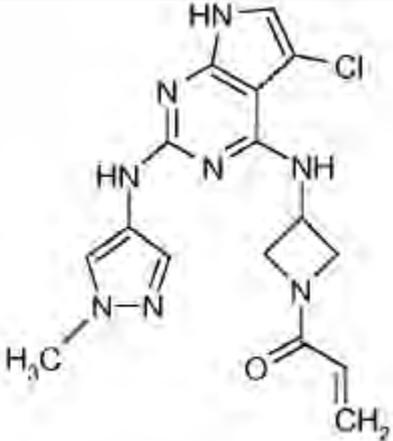
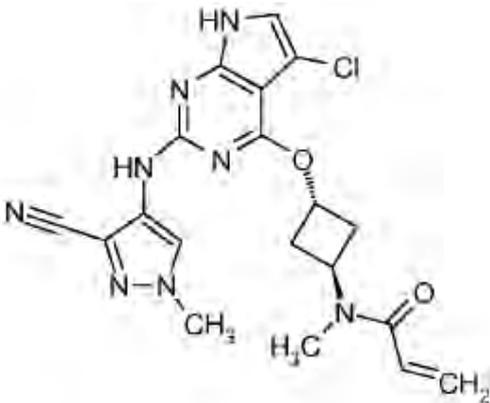
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
74 (Esquema F)	 <p>1-[(3R,4R)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-4-(metoximetil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	444,3/ 446,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,50 (sa, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1H), 6,42-6,74 (m, 1H), 6,12 (dt, <i>J</i> = 16,81; 1,79 Hz, 1H), 5,49-5,76 (m, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,47 (d, <i>J</i> = 5,29 Hz, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 7,55 Hz, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,28-3,34 (m, 4H), 3,17 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H).
75 (Esquema F)	 <p><i>N</i>-(<i>trans</i>-3-[[5-cloro-2-[(1-[3-(dimetilamino)-2-hidroxi]propil]-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]ciclobutil)-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	489,1	Solo picos anchos

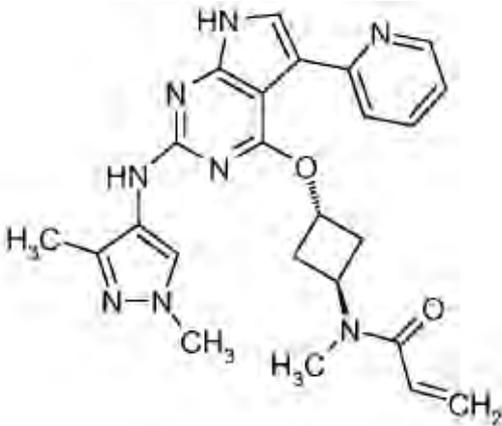
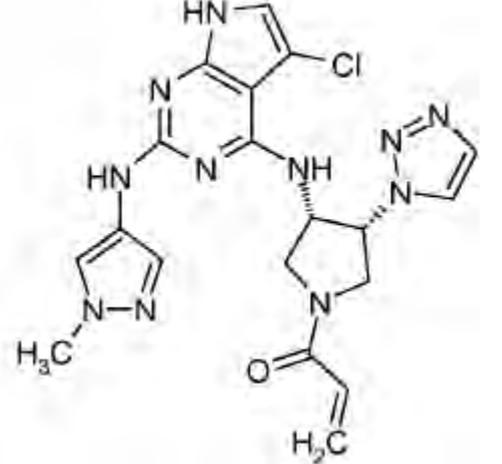
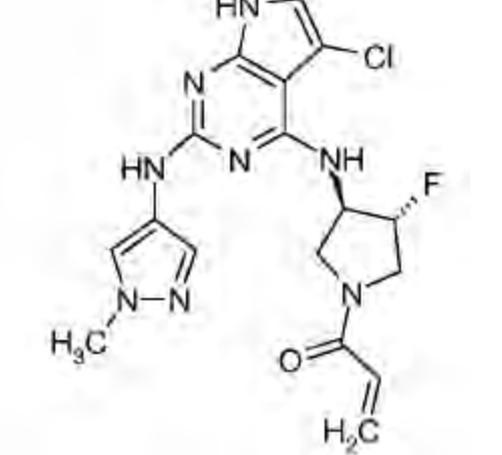
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
76 (Esquema B)	 <p>1-(2-{5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}-6-oxa-2,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il)prop-2-en-1-ona</p>	443,3/ 445,3	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 10,89-11,19 (m, 1H), 8,00-8,25 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 2,52 Hz, 1H), 6,55-6,69 (m, 1H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 2,27; 16,87 Hz, 1H), 5,45-5,69 (m, 1H), 3,42-3,99 (m, 13H), 1,94 (s, 2H).
77 (Esquema F)	 <p><i>N</i>-[(1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi)ciclopentil]prop-2-enamida</p>	402,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,43 (sa, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,07 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 2,53 Hz, 1H), 6,13-6,28 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 5,52-5,63 (m, 1H), 5,48 (sa, 1H), 4,11-4,24 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,57 (dt, <i>J</i> = 14,02; 7,14 Hz, 1H), 1,86-2,13 (m, 3H), 1,59-1,75 (m, 2H).
78 (Esquema B)	 <p>4-[[3<i>R</i>]-1-acriloilpirolidin-3-il]amino-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo</p>	378,20	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,17 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,05 (m, 0,5H), 3,87 (m, 0,5H), 3,77 (s, 3H), 3,50-3,70 (m, 2H), 2,00-2,40 (m, 2H).

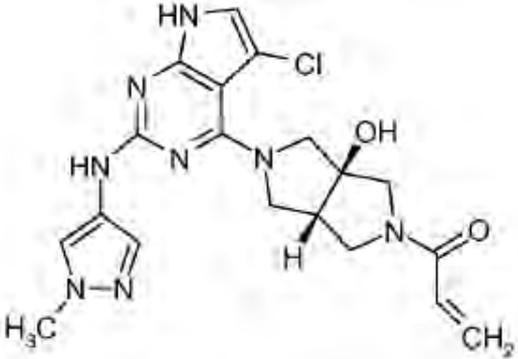
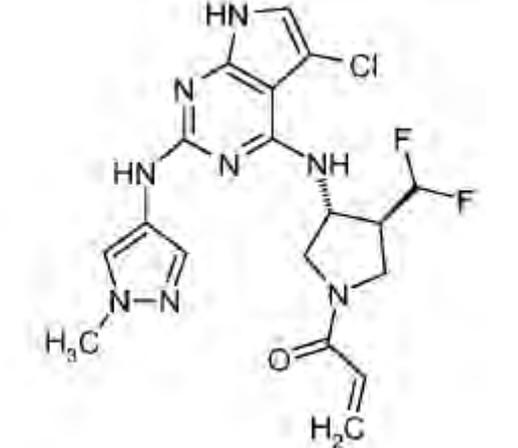
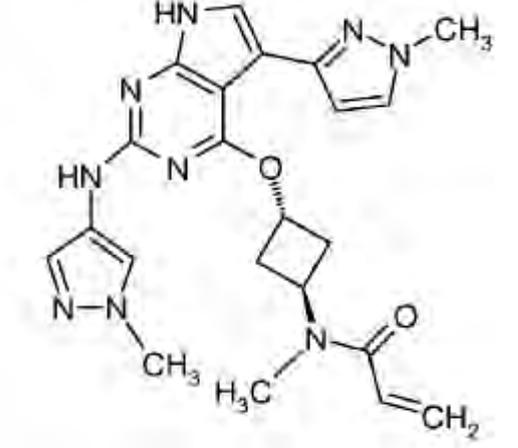
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
79 (Esquema B)	 <p>1-[3-({5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino}azetidín-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	395,2 (M+Na) <sup>+</sup>	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,22 (sa, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91-6,90 (d, 1H), 6,81-6,80 (d, 1H), 6,37-6,30 (p, 1H), 6,13-6,09 (dd, 1H), 5,68-5,65 (dd, 1H), 4,95-4,82 (m, 1H), 4,58-4,52 (t, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H).
80 (Esquema B)	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-({5-cloro-2-[(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi}ciclobutil]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	427,0/ 429,1	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,55-11,75 (m, 1H), 9,01-9,20 (m, 1H), 8,01-8,18 (m, 1H), 7,03-7,17 (m, 1H), 6,58-6,81 (m, 1H), 5,97-6,18 (m, 1H), 5,58-5,75 (m, 1H), 5,36-5,50 (m, 1H), 4,77-5,20 (m, 1H), 3,86-4,01 (m, 3H), 2,92-3,14 (m, 3H), 2,60-2,79 (m, 2H), 2,33-2,49 (m, 2H).

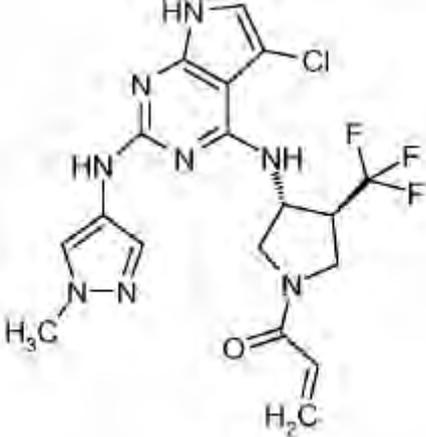
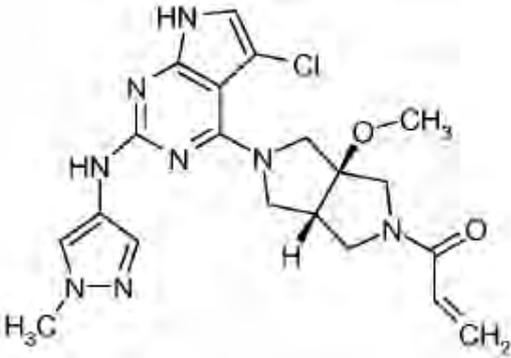
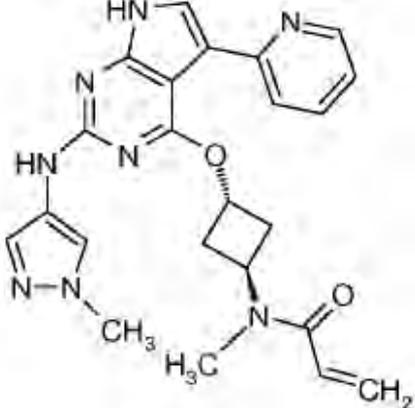
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
81 (Esquema I)	 <p data-bbox="375 846 901 929"><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-({2-[(1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}oxi)ciclobutil]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	459,1	<p data-bbox="1061 492 1428 795">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,38-11,69 (m, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 4,04 Hz, 1H), 7,96-8,14 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (ddd, <i>J</i> = 7,39; 4,86, 0,88 Hz, 1H), 6,48-6,78 (m, 1H), 5,84-6,10 (m, 1H), 5,49-5,66 (m, 1H), 5,33-5,51 (m, 1H), 4,65-5,25 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,98 (sa, 3H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,17-2,40 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).</p>
82 (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1429 901 1500">1-[(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}amino)-4-(1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	454,4	<p data-bbox="1061 1064 1428 1344">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,29 (s, 1H), 8,82-8,81 (d, 1H), 8,11-8,08 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,89-6,88 (d, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,25-6,21 (d, 1H), 5,78-5,63 (m, 2H), 5,52-4,98 (m, 1H), 5,33-5,11 (m, 1H), 4,32-4,15 (m, 1H), 4,05-4,06 (d, 1H), 3,79-3,51 (m, 4H).</p>
83* (Esquema B)	 <p data-bbox="375 1989 901 2060">1-[(<i>trans</i>)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}amino)-4-fluoropirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	405,9/ 406,9	<p data-bbox="1061 1646 1428 1881">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-<i>d</i><sub>4</sub>) δ ppm 7,83-7,92 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,49-6,65 (m, 1H), 6,21-6,33 (m, 1H), 5,69-5,80 (m, 1H), 5,26-5,55 (m, 1H), 4,79-4,96 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 1H), 3,79-3,97 (m, 3H), 3,77 (s, 3H).</p>

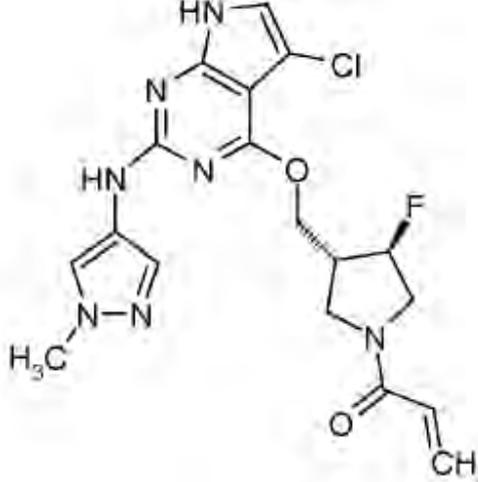
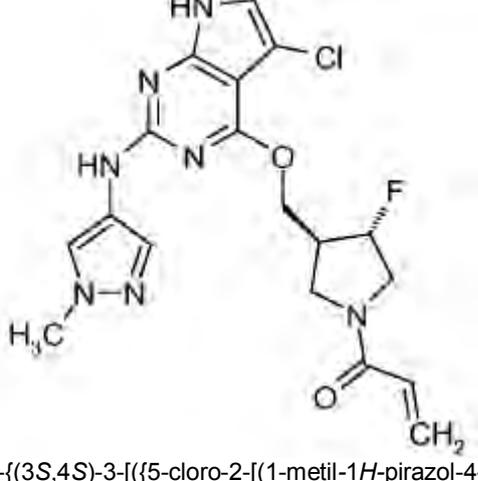
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
84 (Esquema G- heterociclo condensado protegido con OBoc usado para el esquema con desprotección global en la penúltima etapa)	 <p>1-[(3a<i>S</i>,6a<i>S</i>)-5-{5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}-3a-hidroxi-hexahidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il]prop-2-en-1-ona</p>	429,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,32 (sa, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,53 Hz, 1H), 6,56 (dt, <i>J</i> = 16,74, 10,71 Hz, 1H), 6,13 (dt, <i>J</i> = 16,74; 1,99 Hz, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 5,57-5,69 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 1H), 3,84-4,03 (m, 3H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 1H).
85 (Esquema B)	 <p>1-[(3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino)-4-(difluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	437,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,73-8,60 (a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,50-6,40 (m, 3H), 5,80-5,70 (m, 2H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,25-3,95 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87-3,50 (m, 2H), 3,00-2,57 (m, 1H).
86 (Esquema I)	 <p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-3-({5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi}ciclobutil]prop-2-enamida</p>	448,1	RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO) δ ppm 11,38 (sa, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,87 (sa, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,98 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (sa, 1H), 5,93-6,19 (m, 1H), 5,68 (sa, 1H), 5,51 (sa, 1H), 4,36 (sa, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,76 (sa, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 2H).

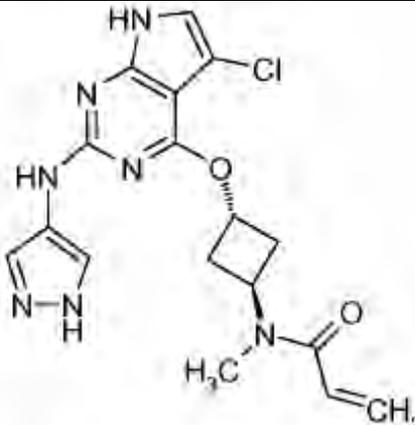
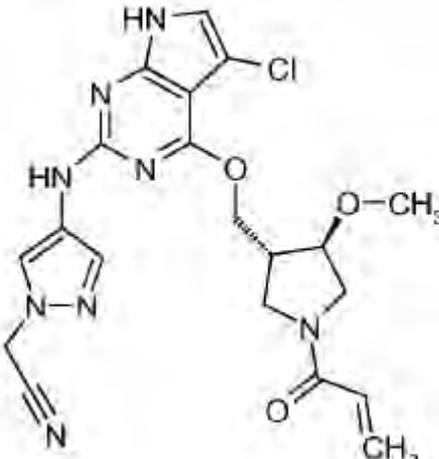
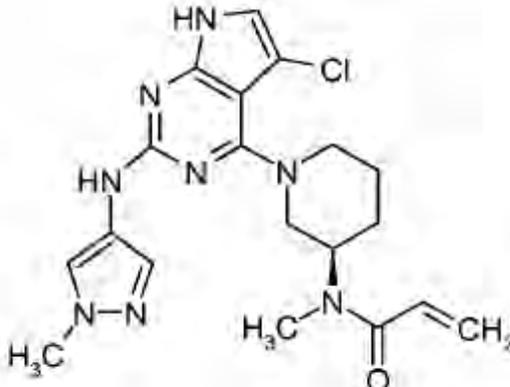
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
87 (Esquema B)	 <p>1-[(3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-({5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	454,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,56-6,54 (d, 1H), 6,47-6,41 (m, 3H), 5,84-5,74 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,27-4,23 (t, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,00-3,77 (m, 4H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H).
88* (Esquema G)	 <p>1-[5-{5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il}-3a-metoxihexahidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il]prop-2-en-1-ona</p>	443,9	RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-17 mm) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,80 (sa, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,74 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,56 (dt, <i>J</i> = 16,78; 10,97 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 16,35 Hz, 1H), 5,65-5,76 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 3H), 2,82-2,93 (m, 2H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,10 Hz, 1H).
89 (Esquema I)	 <p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-3-({2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi}ciclobutil]prop-2-enamida</p>	445,1	RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO) δ ppm 11,68 (sa, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 3,96 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1H), 7,75-7,94 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 6,93; 5,17 Hz, 1H), 6,57-6,92 (m, 1H), 5,92-6,22 (m, 1H), 5,61-5,82 (m, 1H), 5,54 (sa, 1H), 5,25 (sa, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97-3,15 (m, 3H), 2,76 (sa, 2H), 2,34-2,49 (m, 2H).

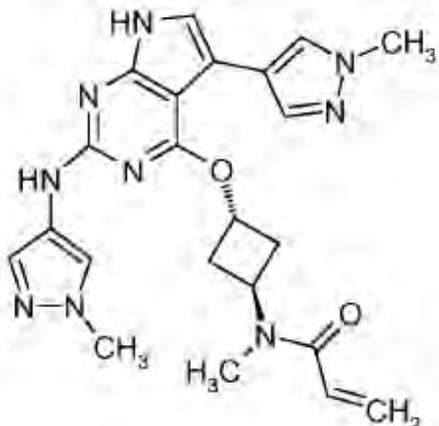
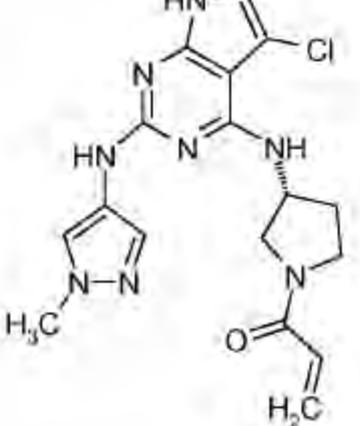
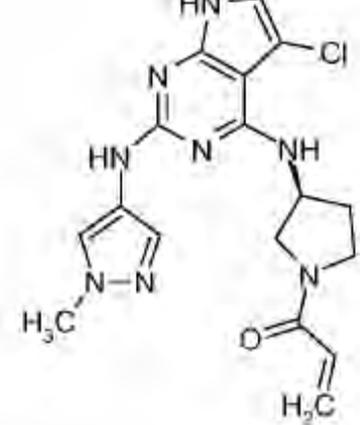
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
90 (Esquema F)	 <p data-bbox="379 913 896 992">1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-(((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	419,9	<p data-bbox="1069 537 1428 840">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,50 (sa, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 6,59 (ddd, <i>J</i> = 18,13; 16,84; 10,27 Hz, 1H), 6,15 (dd, <i>J</i> = 16,81; 2,38 Hz, 1H), 5,64-5,73 (m, 1H), 5,20-5,54 (m, 1H), 4,37-4,57 (m, 2H), 3,82-4,17 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56-3,77 (m, 2H), 2,83-3,17 (m, 1H).</p>
91 (Esquema F)	 <p data-bbox="379 1478 896 1556">1-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-3-(((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	419,9	<p data-bbox="1069 1120 1428 1422">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,50 (sa, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,95-7,13 (m, 1H), 6,59 (ddd, <i>J</i> = 18,16; 16,81; 10,27 Hz, 1H), 6,15 (dd, <i>J</i> = 16,75; 2,32 Hz, 1H), 5,69 (dt, <i>J</i> = 10,24; 3,01 Hz, 1H), 5,22-5,55 (m, 1H), 4,35-4,59 (m, 2H), 3,83-4,19 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,57-3,77 (m, 2H), 2,82-3,17 (m, 1H).</p>

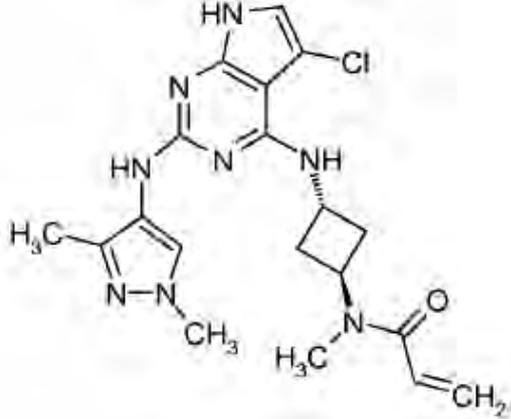
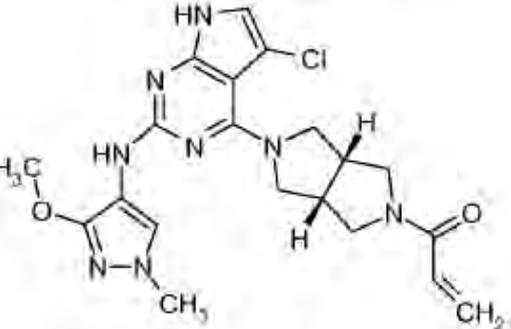
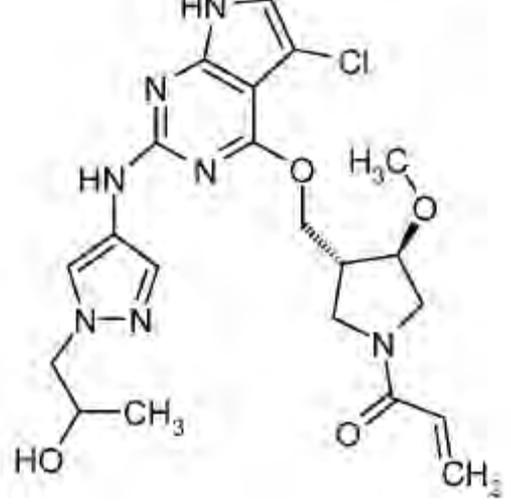
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
92 (Esquema F- pirazol N1-Boc usado para la etapa de Buchwald)	 <p><i>N</i>-(<i>trans</i>-3-{[5-cloro-2-(1<i>H</i>-pirazol-4-ilamino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]oxilciclobutil)-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	387,1/ 389,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,97 (s, 1H), 7,74 (sa, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,73 (sa, 1H), 6,09 (sa, 1H), 5,66 (sa, 1H), 5,43 (sa, 1H), 4,35 (sa, 2H), 3,04 (sa, 3H), 2,75 (sa, 2H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H).
93 (Esquema B)	 <p>4-[(4-{[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-acrioi-4-metoxipirrolidin-3-il]metoxi}-5-cloro-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-2-il)amino]-1<i>H</i>-pirazol-1-il]acetonitrilo</p>	457,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,58 (sa, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71-7,70 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 6,17-6,12 (m, 1H), 5,70-5,67 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,47-4,45 (d, 2H), 4,05-3,94 (m, 2H), 3,85-3,48 (m, 3H), 3,32-3,30 (d, 3H), 2,88-2,76 (m, 1H).
94 (Esquema G)	 <p><i>N</i>-[(3<i>R</i>)-1-{5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il]piperidin-3-il]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	414,2/ 416,2	RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO) δ ppm 11,39 (sa, 1H), 8,74 (sa, 1H), 7,82 (sa, 1H), 7,47 (sa, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 6,38 Hz, 1H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 16,29; 10,56 Hz, 1H), 6,08 (dd, <i>J</i> = 53,48; 16,51 Hz, 1H), 5,64 (dd, <i>J</i> = 68,11; 10,45 Hz, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 12,54 Hz, 1H), 3,94-4,09 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,97-3,14 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,70-1,87 (m, 4H).

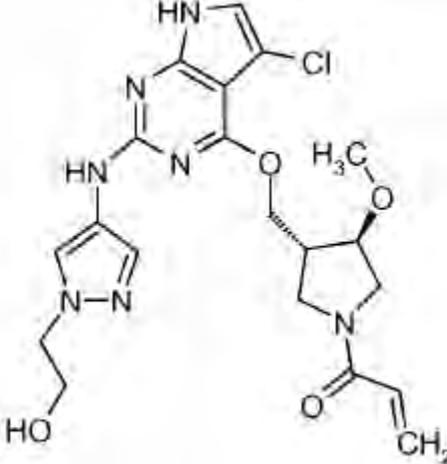
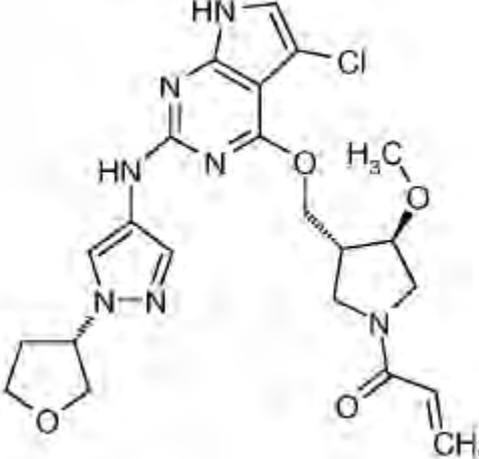
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
95 (Esquema J)	 <p><i>N</i>-metil-<i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	448,2/ 449,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): solo picos anchos
96 (Esquema B)	 <p>1-[(3<i>R</i>)-3-((5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	387,1/ 389,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm = 11,23 (sa, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,69-6,50 (m, 1H), 6,20-6,00 (m, 2H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,82-4,60 (m, 1H), 4,07-3,82 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,71-3,51 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,39-1,98 (m, 2H).
97 (Esquema B)	 <p>1-[(3<i>S</i>)-3-((5-cloro-2-[(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino]-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	387,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,14 (s 1H), 7,81 (s 1H), 7,47 (s 1H), 6,90 (s 1H), 6,53-6,62 (m, 1H), 6,03-6,16 (m, 2H), 5,64-5,70 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,51-3,52 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,32 (m, 1H).

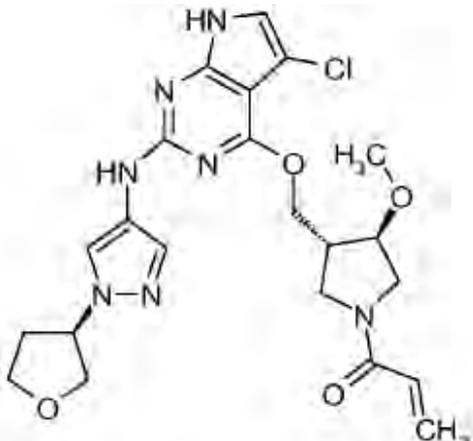
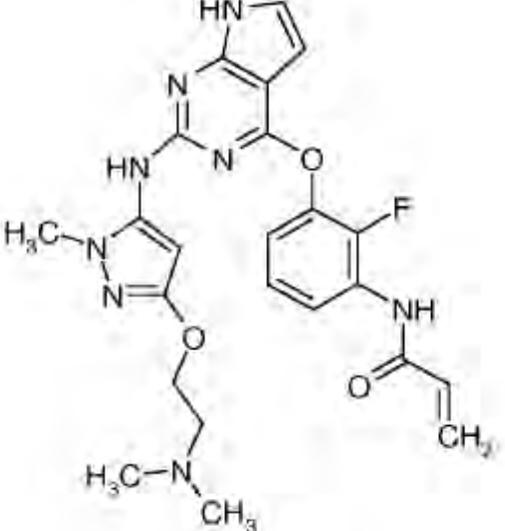
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
98 (Esquema B)	 <p data-bbox="379 846 900 929"><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-cloro-2-((1,3-dimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)amino)ciclobutil]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	415,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,16 (sa, 1H), 7,77 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 16,63; 10,52 Hz, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 6,11 Hz, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 15,89 Hz, 1H), 5,66 (d, <i>J</i> = 10,03 Hz, 1H), 4,81-5,19 (m, 1H), 4,59 (sa, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,93-3,15 (m, 3H), 2,62 (sa, 2H), 2,39 (sa, 2H), 2,08 (s, 3H).
99 (Esquema B)	 <p data-bbox="379 1323 900 1435">1-[(3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-5-((5-cloro-2-((3-metoxi-1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)hexahidropirrolo[3,4-<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)]prop-2-en-1-ona</p>	443,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,36 (sa, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,57 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 16,81; 10,33 Hz, 1H), 6,12 (dd, <i>J</i> = 16,81; 2,38 Hz, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 10,33; 2,38 Hz, 1H), 3,92-4,07 (m, 2H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 10,70; 7,64 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,63-3,66 (m, 3H), 3,57-3,71 (m, 3H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 10,70; 4,95 Hz, 1H), 3,34 (d, <i>J</i> = 4,65 Hz, 1H), 3,02-3,13 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H).
100* (Esquema F)	 <p data-bbox="379 1989 900 2060">1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-(((5-cloro-2-((1-(2-hidroxiopropil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)]prop-2-en-1-ona</p>	475,9	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO-17 mm) δ ppm 11,48 (sa, 1H), 9,07 (sa, 1H), 7,90 (sa, 1H), 7,52 (sa, 1H), 7,01 (sa, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 16,86; 10,23 Hz, 1H), 6,12 (d, <i>J</i> = 16,86 Hz, 1H), 5,67 (d, <i>J</i> = 10,50 Hz, 1H), 4,85-5,18 (m, 1H), 4,42 (sa, 2H), 4,01 (sa, 1H), 3,89-3,97 (m, 5H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,28 (d, <i>J</i> = 6,91 Hz, 3H), 2,83 (sa, 1H), 2,73 (sa, 1H), 1,01 (d, <i>J</i> = 5,25 Hz, 3H).

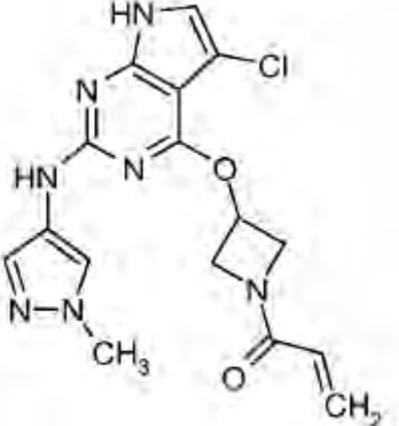
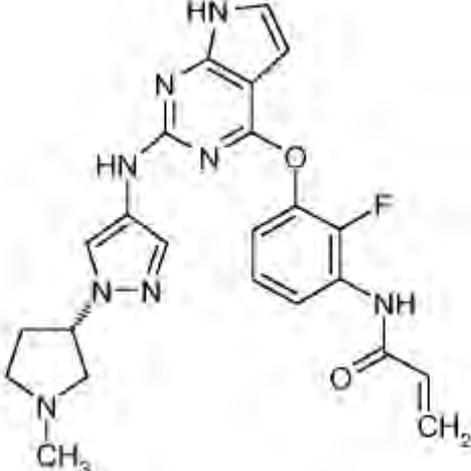
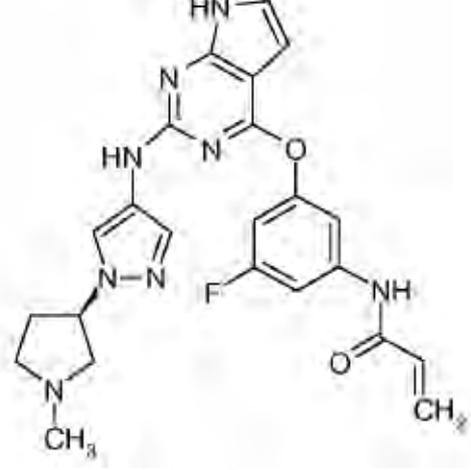
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
<p>101 (Esquema F- hidroxilo protegido con TBS usado en la etapa de Buchwald con desprotección global en la penúltima etapa)</p>	 <p>1-[(3R,4R)-3-[[[5-cloro-2-[[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il]amino]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	462,1	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,50 (sa, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,27 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,27 Hz, 1H), 6,51-6,65 (m, 1H), 6,13 (dd, <i>J</i> = 16,80; 2,40 Hz, 1H), 5,67 (dt, <i>J</i> = 10,23; 2,46 Hz, 1H), 4,88 (t, <i>J</i> = 5,05 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i> = 6,32 Hz, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 10,61; 7,58 Hz, 0,5H), 3,67-3,76 (m, 2,5H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,30 (d, <i>J</i> = 4,55 Hz, 3H), 2,84 (m, 0,5H), 2,75 (m, 0,5H).</p>
<p>102 (Esquema F)</p>	 <p>1-[(3R,4R)-3-[[[5-cloro-2-[[1-(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il]amino]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	489,9/ 488,9/ 487,9	<p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ ppm 11,45-11,56 (m, 1H), 9,04-9,15 (m, 1H), 7,90-8,01 (m, 1H), 7,46-7,58 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 6,48-6,63 (m, 1H), 6,03-6,17 (m, 1H), 5,62-5,74 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 2H), 3,76-4,06 (m, 9H), 3,25-3,31 (m, 3H), 2,67-2,90 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H).</p>

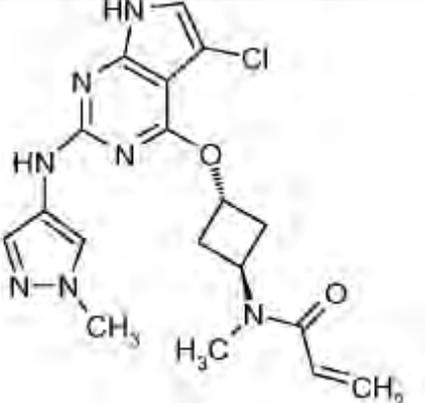
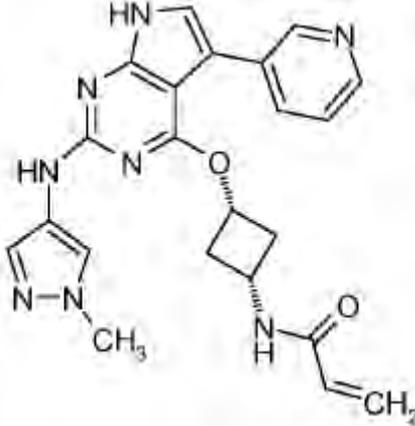
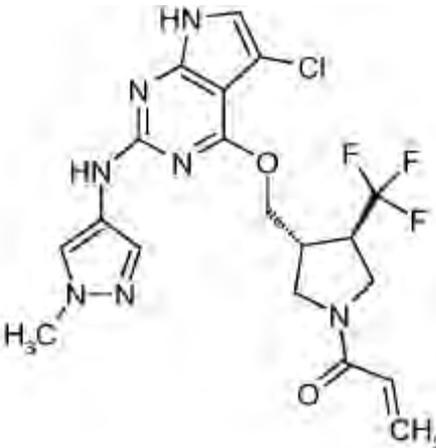
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
103 (Esquema F)	 <p>1-[(3R,4R)-3-({[5-cloro-2-({1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	489,9/ 488,9/ 487,9	RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO) δ ppm 11,39-11,58(m, 1H), 9,10 (d, <i>J</i> = 1,02 Hz, 1H), 7,84-8,09 (m, 1H), 7,44-7,59 (m, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 2,29 Hz, 1H), 6,48-6,66 (m, 1H), 6,05-6,18 (m, 1H), 5,59-5,75 (m, 1H), 4,88-5,00 (m, 1H), 4,37-4,47 (m, 2H), 3,65-4,07 (m, 9H), 3,28 (d, <i>J</i> = 6,10 Hz, 3H), 2,68-2,89(m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H)
104 (Esquema A)	 <p><i>N</i>-(3-{{2-({[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}oxi)-2-fluorofenil}prop-2-enamida</p>	481,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ ppm 8,01 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,54-6,38 (m, 3H), 5,82-5,80 (dd, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,08-4,06 (t, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,74-2,72 (t, 2H), 2,34 (s, 6H).

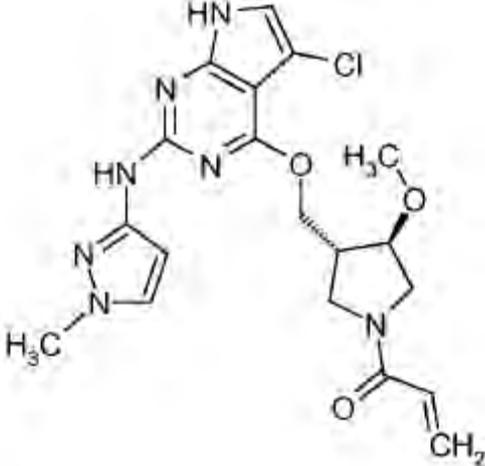
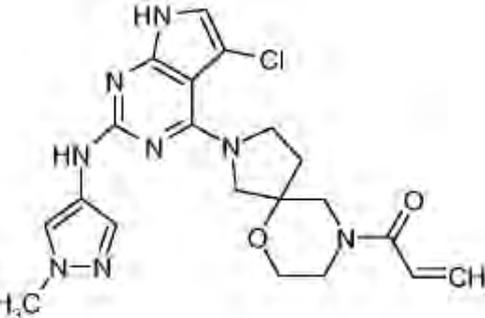
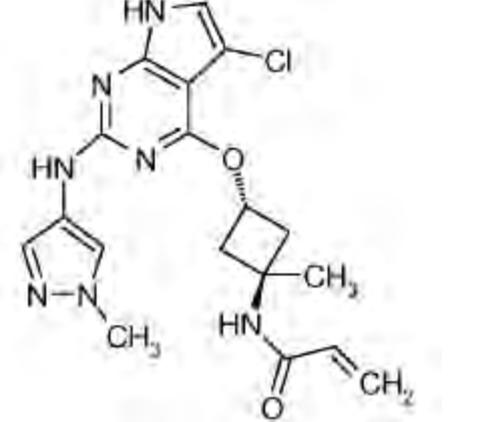
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
105 (Esquema F)	 <p>1-[3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)azetidín-1-yl]prop-2-en-1-ona</p>	374,0	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,57 (sa, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,85 (sa, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 2,53 Hz, 1H), 6,37 (dd, <i>J</i> = 17,18; 10,36 Hz, 1H), 6,14 (dd, <i>J</i> = 16,93; 2,02 Hz, 1H), 5,70 (dd, <i>J</i> = 10,36; 2,27 Hz, 1H), 5,53 (sa, 1H), 4,69 (dd, <i>J</i> = 9,47; 7,20 Hz, 1H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 11,37; 6,82 Hz, 1H), 4,30 (dd, <i>J</i> = 9,98; 3,66 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 11,49; 3,66 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).</p>
106 (Esquema A)	 <p><i>N</i>-(2-fluoro-3-([2-((1-((3<i>S</i>)-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)fenil)prop-2-enamida</p>	463,2	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,62 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,60-7,41 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03-6,99 (t, 1H), 6,85-6,54 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43-6,39 (m, 2H), 6,25-6,18 (m, 1H), 5,78-5,75 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,33-2,20 (s+m, 3+1H), 2,12-2,03 (m, 1H).</p>
107 (Esquema A)	 <p><i>N</i>-(3-fluoro-5-([2-((1-((3<i>R</i>)-1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)fenil)prop-2-enamida</p>	463,2	<p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,49 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,65-7,62 (d, 1H), 7,54-7,25 (m, 2H), 7,09-7,08 (d, 1H), 7,01-6,98 (d, 1H), 6,44-6,27 (m, 3H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 4H), 1,76 (s, 1H).</p>

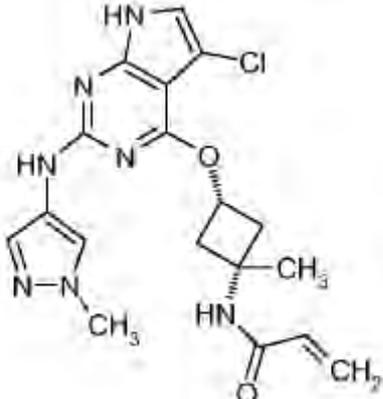
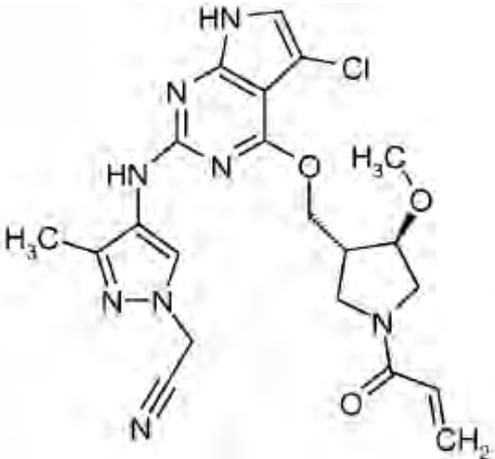
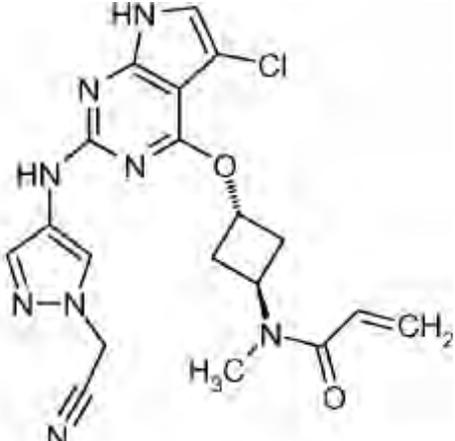
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
108 (Esquema F)	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	402,1/ 404,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,48 (sa, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 2,45 Hz, 1H), 6,73 (sa, 1H), 6,07 (sa, 1H), 5,67 (d, <i>J</i> = 8,56 Hz, 1H), 5,44 (sa, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,94-3,19 (m, 3H), 2,66-2,85 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 3H).
109 (Esquema J)	 <p><i>N</i>-[<i>cis</i>-3-((2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-3-il)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)ciclobutil]prop-2-enamida</p>	431,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,57 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,83 (d, <i>J</i> = 2,01 Hz, 1H), 8,31-8,41 (m, 2H), 8,00 (dt, <i>J</i> = 8,06; 1,89 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 7,81; 4,78 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,94-6,16 (m, 2H), 5,44-5,60 (m, 1H), 5,04 (t, <i>J</i> = 7,30 Hz, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,81 (m, <i>J</i> = 9,41; 6,94; 6,94; 2,90 Hz, 2H), 1,89-2,06 (m, 2H).
110 (Esquema F)	 <p>1-[(3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)metil]-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona</p>	469,1/ 471,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,44 (sa, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,48-6,73 (m, 1H), 6,08-6,21 (m, 1H), 5,61-5,76 (m, 1H), 4,39-4,64 (m, 2H), 3,73-4,14 (m, 6H), 3,59-3,72 (m, 1H), 3,50 (dd, <i>J</i> = 12,63; 5,56 Hz, 1H), 2,89-3,12 (m, 1H).

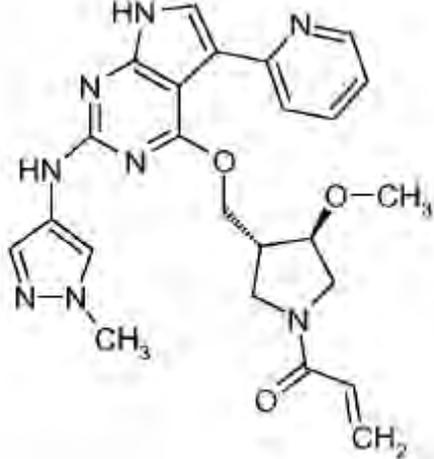
(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
111 (Esquema F)	 <p>1-((3R,4R)-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-3-yl)amino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	431,9/ 434,9	RMN de <sup>1</sup> H (METANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> , 400 MHz) δ ppm 7,47 (sa, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70-6,79 (m, 1H), 6,63 (ddd, <i>J</i> = 16,7; 10,5; 3,3 Hz, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 16,8; 6,7 Hz, 1H), 5,69-5,83 (m, 1H), 4,13-4,34 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 1H), 3,84-3,98 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,78 (m, 4H), 3,43 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 3H), 2,74-3,04 (m, 1H).
112* (Esquema B)	 <p>1-(2-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-6-oxa-2,9-diazaspiro[4,5]dec-9-il)prop-2-en-1-ona</p>	443,1	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 11,22 (sa, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,53-6,82 (m, 1H), 6,07 (d, <i>J</i> = 16,93 Hz, 1H), 5,42-5,83 (m, 1H), 3,38-3,96 (m, 13H), 1,86-2,13 (m, 2H).
113 (Esquema F- GP de CBZ usado en lugar de Boc)	 <p><i>N</i>-[<i>trans</i>-3-((5-cloro-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclobutil]prop-2-enamida</p>	402,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 9,21 (sa, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,31 (dd, <i>J</i> = 1,26; 16,87 Hz, 1H), 6,11 (dd, <i>J</i> = 10,32; 16,87 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i> = 1,13; 10,20 Hz, 1H), 5,43-5,58 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,99-3,15 (m, 2H), 2,35 (dd, <i>J</i> = 5,29; 13,85 Hz, 2H), 1,62 (s, 3H).

(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR m/z	RMN de <sup>1</sup> H
114 (Esquema F* GP de CBZ usado en lugar de Boc)	 <p><i>N</i>-[<i>cis</i>-3-((5-cloro-2-((1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi)-1-metilciclobutil]prop-2-enamida</p>	402,2	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 8,73-8,95 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,69 (sa, 1H), 6,63 (sa, 1H), 6,28 (dd, <i>J</i> = 1,26; 16,87 Hz, 1H), 6,01-6,12 (m, 1H), 5,89 (sa, 1H), 5,63 (dd, <i>J</i> = 1,38; 10,20 Hz, 1H), 5,26 (t, <i>J</i> = 6,92 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,73-2,94 (m, 2H), 2,45-2,59 (m, 2H), 1,61 (s, 3H).
115 (Esquema B)	 <p>4-[(4-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-acriloil-4-metoxipirrolidin-3-il)metoxi)-5-cloro-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-2-il]amino]-3-metil-1<i>H</i>-pirazol-1-il]acetonitrilo</p>	471,0	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO) δ ppm 11,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 6,15-6,10 (d, 1H), 5,67-5,64 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,42-4,41 (d, 2H), 4,01-3,48 (m, 5H), 3,29-3,28 (d, 3H), 2,83-2,78 (m, 1H), 1,4 (s, 3H).
116 (Esquema B)	 <p><i>N</i>-{<i>trans</i>-3-[(5-cloro-2-((1-(cianometil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)amino)-7<i>H</i>-pirrolo[2,3-<i>d</i>]pirimidin-4-il)oxi]ciclobutil}-<i>N</i>-metilprop-2-enamida</p>	449,2 (M+Na)	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,61-6,54 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,71-5,69 (m, 1H), 5,30-5,09 (m, 3H), 3,11-3,08 (d, 3H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 2H).

(Continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	Estructura y nombre del compuesto	EMBR <i>m/z</i>	RMN de <sup>1</sup> H
117 (Esquema I)	 <p data-bbox="379 884 901 958">1-((3R,4R)-3-metoxi-4-((2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona</p>	475,2	<p data-bbox="1069 448 1428 891">RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 11,68 (sa, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44-8,62 (m, 1H), 7,94-8,06 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67-7,79 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 3,91 Hz, 1H), 7,16 (dd, <i>J</i> = 7,34; 4,89 Hz, 1H), 6,55 (ddd, <i>J</i> = 19,23; 16,72; 10,27 Hz, 1H), 6,14 (dt, <i>J</i> = 16,84; 2,89 Hz, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> = 10,27; 2,32 Hz, 1H), 4,53 (td, <i>J</i> = 10,58; 7,09 Hz, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,83-4,00 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,54-3,71 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,24 (d, <i>J</i> = 4,16 Hz, 3H), 2,69-2,89 (m, 1H).</p>
<p data-bbox="188 981 1316 1008">*Los compuestos son enantiómeros individuales, sin embargo, se desconoce la estereoquímica absoluta.</p> <p data-bbox="188 1010 1125 1037">**Los compuestos son isómeros individuales, sin embargo, se desconoce la geometría.</p> <p data-bbox="188 1039 981 1066">***Los compuestos son racematos que contienen dos enantiómeros <i>trans</i>.</p>			

**Ensayo ELISA de Y1068 de pEGFR**

Para perfilar el efecto de los inhibidores de la T790M del EGFR en células con diferentes estados de mutación del EGFR, se determinó la inhibición de la fosforilación de EGFR en Tyr1068 en células con EGFR de tipo silvestre o diversas mutaciones de EGFR - bien una sola mutación de EGFR (L858R, delección de E746-A750) o mutaciones dobles de EGFR (L858R+T790M, delección+T790M). La fosforilación de EGFR en Y1068 se midió con el kit de ELISA de tipo sándwich para el receptor de EGF fosforilado (Try1068) PathScan® (n.º 7240, Cell Signaling Technology®, Danvers, MA). El kit de ELISA de tipo sándwich para el receptor de EGF fosforilado (Try1068) PathScan® es un ensayo de inmunoabsorción ligado a una enzima (ELISA) de tipo sándwich y en fase sólida que detecta los niveles endógenos de la proteína receptor de EGF fosforilado (Tyr1068). En dicho ensayo, se evaluaron las siguientes líneas celulares: A549 (EGFR de tipo silvestre, endógeno), NCI-H1975 (EGFR con L858R+T790M, endógeno), NCI-H3255 (EGFR con L858R, endógeno), NIH3T3/EGFR tipo silvestre, NIH3T3/EGFR\_L858R, NIH3T3/EGFR\_E746-A750\_delección, NIH3T3/EGFR\_L858R+T790M y NIH3T3/EGFR\_E746-A750\_delección+T790M. Las células NIH/3T3 parentales, A549 y NCI-H1975 se adquirieron en la colección americana de cultivos tipo (Manassas, VA). Todas las células se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones de la ATCC: las células A549 se cultivaron en medios RPMI (Invitrogen, Carlsbad) complementados con FBS al 10 % (Sigma, St Louis, MO) y con pen/estrep al 1 % (Invitrogen). Las células NCI-H1975 se cultivaron en RPMI (Invitrogen) complementado con FBS al 10 % (Sigma) y con pen/estrep al 1 % (Invitrogen). Las células NCI-H3255 se cultivaron en RPMI (Invitrogen) complementado con FBS al 10 % (Sigma) y con pen/estrep al 1 % (Invitrogen). Las células NIH/3T3 se cultivaron en DMEM (Invitrogen) complementado con suero bovino neonatal al 10 % (Invitrogen) y las células NIH3T3/EGFR mutantes se cultivaron en medios completos con 5 µg/ml de puomicina (Invitrogen). Se crearon plásmidos (pLPCX) con diversas construcciones de EGFR mediante GenScript (Piscataway, NJ), y se crearon combinaciones estables de células NIH/3T3 que expresaban estas construcciones en Pfizer, La Jolla. Las células se sembraron en medios de cultivo completos (50 µl/pocillo) en el fondo de placas de microcultivo tratadas con cultivo tisular transparentes (n.º 3595, Corning Inc, Corning, NY) y se permitió la adhesión durante una noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Las células se sembraron a las siguientes concentraciones: (A549: 40.000/pocillo, NCI-H1975: 40.000/pocillo, NCI-H3255: 25.000/pocillo, NIH3T3: 20.000/pocillo). Al día siguiente, se prepararon placas de dilución del compuesto en placas de bloque de polipropileno de 0,5 ml de fondo en V transparentes de 96 pocillos (n.º 3956, Corning, Inc). No se evaluaron todas las líneas de células para cada compuesto. Cada compuesto evaluado se preparó como una solución madre de DMSO (10 mM). Los compuestos se analizaron por duplicado en cada placa, con una curva de dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3). El tratamiento con el compuesto (50 µl) se añadió de la placa de dilución de compuesto a la placa de células. La concentración más alta de compuesto fue 1 o 10 µM (final), con una concentración de DMSO final del 0,3 % (n.º D-5879, Sigma). Luego se incubaron las placas durante 2 h a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Para el ensayo de NIH3T3/tipo silvestre, se privaron las células de suero durante 24 h antes del tratamiento con el compuesto; se trataron las células en medios exentos de suero según lo descrito y luego se estimularon durante 10 min con EGF (100 ng/ml, Calbiochem/EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). Para el ensayo de A549/tipo

silvestre, las células se sembraron en medios llenos de suero (10 %) durante 24 h antes del tratamiento con el compuesto; se trataron las células en medios llenos de suero según lo descrito y luego se estimularon durante 10 min con EGF (40 ng/ml/medios de privación, Invitrogen). Inmediatamente antes de finalizar la incubación, se preparó tampón de lisis enfriado con hielo (1 x tampón de lisis celular (n.º 9803, Cell Signaling Technology), ortovanadato de sodio 1 mM (Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, n.º 96508, Sigma), fluoruro de fenilmetanosulfonilo 1 mM (PMSF, 52332, CalBiochem/EMD Chemicals), comprimido de cóctel de inhibidor de proteasa exento de EDTA Mini completo (1 comprimido/10 ml, n.º 11836170001, Roche, Indianapolis, EN) y comprimido de inhibidor de fosfatasa PhosSTOP (1 comprimido/10 ml, n.º 04906837001, Roche) en agua pura. Transcurridas 2 h, se retiró el medio y se lavaron las células una vez con Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 1 mM enfriado con hielo en PBS (100 µl/pocillo, Invitrogen). Luego se retiró el lavado y se añadió tampón de lisis enfriado con hielo a las células (50 µl/pocillo). Se agitó la placa durante 20-30 min a 4 °C para lisar las células por completo. Se añadió diluyente de muestra (50 µl/pocillo) a la placa de ELISA, y se diluyó el lisado (50 µl) en el diluyente de muestra en cada pocillo de la placa de ELISA. Se cerraron herméticamente las placas y se incubaron y durante una noche a 4 °C con agitación. Al día siguiente, se lavaron los pocillos cuatro veces con 1 x tampón de lavado; se sujetó, con cinta adhesiva, papel sin pelusas en las placas tras el último lavado antes de la adición del anticuerpo de detección Add Detection (verde, 100 µl/pocillo) en cada pocillo y se incubaron durante 1 h a 37 °C. Tras la incubación, se lavaron los pocillos según lo descrito. Se añadió anticuerpo secundario ligado a HRP (rojo, 100 µl/pocillo) a cada pocillo y se incubó la placa durante 10 minutos a 37 °C o 30 minutos a temperatura ambiente como máximo. Se añadió solución de detención (100 µl/pocillo) a cada pocillo al finalizar la incubación y se agitaron las placas suavemente durante unos cuantos segundos. Se leyó la absorbancia a 450 nm en 30 min tras la adición de la solución de detención en el procedimiento del lector de múltiples marcadores EnVision Excite de PerkinElmer para la absorbancia o del lector SpectraMax<sup>384</sup> de Molecular Devices para la absorbancia. Los datos se analizaron usando un ajuste de cuatro parámetros en Microsoft Excel.

Los resultados del ensayo ELISA para Y1068 de pEGFR para los compuestos ensayados se presentan en la Tabla 2. A menos que se indique lo contrario, los datos de Cl<sub>50</sub> de ELISA de pEGFR mostrados en la Tabla 2 para T790M\_L858R y L858R son para las líneas celulares 3T3.

Tabla 2

Ejemplo número	pEGFR Y1068 ELISA 3T3 T790M_L858R Cl <sub>50</sub> (nM)	pEGFR Y1068 ELISA 3T3 L858R Cl <sub>50</sub> (nM)	pEGFR Y1068 ELISA A549 Cl <sub>50</sub> (nM)	ELISA 7E 3T3 Del Cl <sub>50</sub> (nM)	EGFR_ELISA 9E PC9 Del Cl <sub>50</sub> (nM)
1	33	585	> 10.000	N/D	N/D
2	11	141	2.920	29	N/D
3	57	733	9060	N/D	N/D
4	77	547	> 10.000	N/D	N/D
5	221	1.810	> 10.000	1323	982
6	> 10.000	> 10.000	> 10.000	N/D	N/D
7	396	1.120	> 10.000	1130	N/D
8	17	25	1.370	8	3
9	7	103	>4.287	175	222
10	80	1805	>10.000	1.020	N/D
11	525 (H1975)	8861	>10.000	N/D	N/D
12	689 (H1975)	782 (H3255)	>10000	N/D	2.777
13	89 (H1975)	48 (H3255)	N/D	N/D	91
14	1.800	> 10.000	> 10.000	N/D	N/D
15	182	834	> 10.000	N/D	N/D
16	308	2.510	> 10.000	N/D	N/D
17	104	2.030	> 10.000	N/D	N/D
18	79	1.500	> 10.000	N/D	N/D
19	81	875	> 10.000	536	N/D
20	1.820	> 10.000	> 10.000	8.405	N/D

ES 2 575 710 T3

(Continuación)

Ejemplo número	<i>pEGFRY1068</i> ELISA3T3T790M_L858R Cl <sub>50</sub> (nM)	<i>pEGFRY1068</i> ELISA3T3 L858R Cl <sub>50</sub> (nM)	<i>pEGFRY1068</i> ELISAA549 Cl <sub>50</sub> (nM)	<i>ELISA7E</i> 3T3 Del Cl <sub>50</sub> (nM)	<i>EGFR_ELISA9E</i> PC9 Del Cl <sub>50</sub> (nM)
21	13	202	7.850	33	N/D
22	11	81	>10.000	27	N/D
23	42	87	8.100	467	433
24	20	275	6.740	N/D	N/D
25	69	1.030	>10.000	N/D	N/D
26	21	177	6.760	135	N/D
27	146 (H1975)	N/D	>10.000	56	N/D
28	12	124	8.680	65	N/D
29	N/D	N/D	N/D	116	N/D
30	9	91	2.390	25	N/D
31	11	105	947	N/D	N/D
32	9	47	1.340	98	N/D
33	20	120	2.210	27	N/D
34	14	170	4.030	N/D	N/D
35	5	46	1.560	20	N/D
36	20	418	>10.000	45	N/D
37	41	67	>10.000	N/D	N/D
38	8	90	5.900	N/D	N/D
39	15	190	2.800	100	N/D
40	20	99	>6.380	44	N/D
41	162	1.010	2.340	N/D	N/D
42	446	1.930	>10.000	N/D	N/D
43	5.340	>10.000	> 10.000	N/D	N/D
44	25	552	3.560	90	N/D
45	84	700	>10.000	N/D	N/D
46	80	495	>10.000	N/D	N/D
47	50	752	>10.000	317	N/D
48	11	124	6.520	65	N/D
49	7	97	2.020	22	N/D
50	N/D	N/D	N/D	633	N/D
51	35	431	>10.000	137	N/D
53	355	1.140	>10.000	663	N/D
54	168	672	>10.000	192	N/D
55	N/D	N/D	N/D	>10.000	N/D
56	N/D	N/D	N/D	>10.000	N/D
57	67	105	>10.000	25	44

ES 2 575 710 T3

(Continuación)

<b>Ejemplo número</b>	<b><i>pEGFRY1068</i> ELISA3T3T790M_L858R CI<sub>50</sub> (nM)</b>	<b><i>pEGFRY1068</i> ELISA3T3 L858R CI<sub>50</sub> (nM)</b>	<b><i>pEGFRY1068</i> ELISAA549 CI<sub>50</sub> (nM)</b>	<b><i>ELISA7E</i> 3T3 Del CI<sub>50</sub> (nM)</b>	<b><i>EGFR_ELISA9E</i> PC9 Del CI<sub>50</sub> (nM)</b>
58	681	>10.000	>10.000	N/D	N/D
59	7	78	>7.890	36	N/D
60	16	23	1.860	12	N/D
61	189	1.700	>10.000	581	N/D
62	10	218	>10.000	237	558
63	67	2.008	>10.000	1.224	N/D
64	16	310	>3.330	152	N/D
65	44	510	>10.000	1.169	N/D
66	9	120	>10.000	309	N/D
67	8	49	>10.000	172	141
68	42	208	>10.000	1.064	N/D
69	19	287	>9.370	117	465
70	12	113	>10.000	269	592
71	20	143	>5.459	356	N/D
72	15	332	>10.000	512	N/D
73	124	6.617	>10.000	8.193	N/D
74	8 (H1975)	231	>9.116	N/D	N/D
75	69	3.552	>10.000	N/D	N/D
76	26	855	>10.000	N/D	N/D
77	301 (H1975)	5.188	>10.000	N/D	N/D
78	TBD	TBD	>10.000	N/D	3.221
79	136 (H1975)	776 (H3255)	>10.000	N/D	>6.755
80	25 (H1975)	273 (H3255)	>10.000	N/D	891
81	41 (H1975)	60 (H3255)	6.125	N/D	240
82	638 (H1975)	973 (H3255)	>10.000	N/D	>10.000
83	5 (H1975)	31 (H3255)	450	N/D	87
84	175 (H1975)	1.101 (H3255)	N/D	N/D	5.238
85	191	61 (H3255)	N/D	N/D	154
86	266 (H1975)	477 (H3255)	>10.000	N/D	2.336
87	14 (H1975)	43 (H3255)	948	N/D	48
88	34 (H1975)	41 (H3255)	N/D	N/D	630
89	6 (H1975)	33 (H3255)	1.650	N/D	42
90	9 (H1975)	19 (H3255)	4.241	N/D	100
92	86 (H1975)	311 (H3255)	N/D	N/D	1.319
93	31 (H1975)	26 (H3255)	N/D	N/D	383
94	385 (H1975)	608 (H3255)	N/D	N/D	4.430

(Continuación)

Ejemplo número	<i>pEGFRY1068</i> ELISA3T3T790M_L858R CI <sub>50</sub> (nM)	<i>pEGFRY1068</i> ELISA3T3 L858R CI <sub>50</sub> (nM)	<i>pEGFRY1068</i> ELISAA549 CI <sub>50</sub> (nM)	<i>ELISA7E</i> 3T3 Del CI <sub>50</sub> (nM)	<i>EGFR_ELISA9E</i> PC9 Del CI <sub>50</sub> (nM)
95	1566 (H1975)	2443 (H3255)	>10.000	N/D	8.568
96	15 (H1975)	101 (H3255)	2.185	N/D	342
98	27	139 (H3255)	4.286	N/D	472
99	377	482	3.439	N/D	812
100	153 (H1975)	101 (H3255)	>10.000	N/D	4.249
101	48 (H1975)	1.012	>10.000	N/D	6.539
102	21	297	4.963	709	N/D
103	15	332	>10.000	512	N/D
104	25	123	>10.000	110	N/D
105	37	490	>10.000	N/D	N/D
106	8	15	>10.000	9	N/D
107	3	26	2.165	12	N/D
108	7	164	>10.000	81	352
109	153	271	5.541	32	29
110	3	151	3.467	156	N/D
111	14	352	>10.000	886	N/D
112	63 (H1975)	241 (H3255)	>10.000	N/D	N/D
113	457 (H1975)	>8577 (H3255)	>10.000	N/D	>10.000
114	39 (H 1975)	667 (H3255)	>10.000	N/D	1.196
115	73 (H 1975)	85 (H3255)	>10.000	N/D	953
116	24 (H1975)	107 (H3255)	N/D	N/D	328
117	N/D	N/D	>10.000	N/D	838

**Ensayo de proliferación celular**

Para perfilar el efecto de los inhibidores de T790M de EGFR en diversas líneas celulares tumorigénicas, las líneas celulares ensayadas en el ensayo de proliferación celular muestran diferentes estados de mutación de EGFR - bien una sola mutación de EGFR (L858R, delección E746-A750) o mutaciones dobles de EGFR (L858R+T790M, delección+T790M). La proliferación celular se midió usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo®. El ensayo implica la adición de un solo reactivo (reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células cultivadas en medio complementado con suero. El ensayo usa esta adición de una sola etapa para inducir la lisis celular y generar una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente, que es directamente proporcional al número de células metabólicamente activas presentes en el cultivo. En este ensayo, se evaluaron las siguientes líneas celulares: NIH3T3/EGFR\_L858R, NIH3T3/EGFR\_E746-A750 delección, NIH3T3/EGFR L858R+T790M, NIH3T3/EGFR\_E746-A750 delección+T790M, PC-9, PC9-DRH, NCI-H1975 y NCI-H3255. Las células parentales NIH/3T3, NCI-H1975 y NCI-H3255 se adquirieron en la colección americana de cultivos tipo (Manassas, VA), y las células PC-9 se adquirieron en Japón. Todas las células se cultivaron de acuerdo con las recomendaciones. Las células NIH/3T3 se cultivaron en DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con suero bovino neonatal al 10 % (Invitrogen), y las células NIH3T3/EGFR mutante se cultivaron en medios completos con 5 µg/ml de puromicina (Invitrogen). PC-9, NCI-H1975 y NCI-H3255 se cultivaron en RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con FBS al 10 % (Sigma, St Louis, MO), y las células PC9-DRH se cultivaron en medios completos con PF-00299804 2 uM. Se crearon plásmidos (pLPCX) con diversas construcciones de EGFR mediante GenScript (Piscataway, NJ), y se crearon combinaciones estables de células NIH/3T3 que expresaban estas construcciones en Pfizer La Jolla. Las células PC9-DRH se generaron en Pfizer La Jolla mediante la exposición de células a concentraciones crecientes de PF-00299804. Las células se sembraron en medios de cultivo completos (3.000-5.000 células/pocillo, 50 µl/pocillo) en el fondo de placas de microcultivo tratadas con cultivo tisular transparentes de color blanco (n.º 3610, Corning

## ES 2 575 710 T3

Inc, Corning, NY) y se permitió la adhesión durante una noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Al día siguiente, se prepararon placas de dilución del compuesto en placas de bloque de polipropileno de 0,5 ml de fondo en V transparentes de 96 pocillos (n.º 3956, Corning, Inc). No se evaluaron todas las líneas de células para cada compuesto. Cada compuesto evaluado se preparó como una solución madre de DMSO (10 mM). Los compuestos se analizaron por duplicado en cada placa, con una curva de dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3). El tratamiento con el compuesto (50 µl) se añadió de la placa de dilución de compuesto a la placa de células. La concentración más alta de compuesto fue 1 o 10 µM (final), con una concentración de DMSO final del 0,3 % (n.º D-5879, Sigma, St. Louis, MO). Luego se incubaron las placas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de tres a cinco días de tratamiento con el compuesto, se preparó reactivo CellTiter-Glo® (n.º G7573, Promega, Madison, WI) de una de las dos maneras. En caso de descongelarse una parte alícuota congelada de reactivo CellTiter-Glo®, se descongeló la parte alícuota y se equilibró hasta la temperatura ambiente antes de su uso manteniéndola protegida de la luz. Como alternativa, se descongelaron nuevos botes de tampón CellTiter-Glo® y sustrato CellTiter-Glo®, y se equilibraron hasta la temperatura ambiente antes de su uso. Se transfirió tampón CellTiter-Glo® (100 ml) al bote de color ámbar que contenía sustrato CellTiter-Glo® para reconstituir la mezcla de enzima/sustrato liofilizada, formando el reactivo CellTiter-Glo®. Se mezcló el reactivo reconstituido invirtiendo suavemente el contenido, obteniéndose una solución homogénea, que se disolvió fácilmente en menos de un minuto. Se preparó de inmediato cualquier parte alícuota del reactivo CellTiter-Glo® reconstituido sin usar y se congeló a -20 °C, protegida de la luz. Se equilibraron las placas celulares a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió una cantidad de volumen equivalente de reactivo CellTiter-Glo® (100 µl) a cada pocillo. Las placas se mezclaron durante dos minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular, y luego se dejaron incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se registró la luminiscencia usando el lector de múltiples marcadores EnVision Excite de PerkinElmer usado para la lectura del punto final para la detección de la luminiscencia (Waltham, MA). Los datos se analizaron usando un ajuste de cuatro parámetros en Microsoft Excel.

Los resultados del ensayo de proliferación celular para los compuestos ensayados se presentan en la Tabla 3. A menos que se indique lo contrario, los datos presentados en la Tabla 3 son para las líneas celulares 3T3. Como se muestra en la siguiente Tabla 3, la actividad se clasifica en 4 categorías.

**A < 10 nM; B = 10-100 nM; C = 100 nM-1 µM; D > 1 µM**

**Tabla 3**

<b>Ejemplo número</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de 3T3 L858R</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de 3T3 del</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de 3T3 L858R_T790M</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de 3T3 del_T790M</b>
2	C	A	A	A
5	D	C	C	C
9	C	B	C	A
10	D	C	D	B
11	D	D	C	C
13	C (H3255)	C (PC9)	C	C (PC9-DRH)
21	D	B	B	A
22	C	A	B	A
31	D	B	B	B
32	D	B	B	A
34	C	A	B	A
35	C	A	A	A
36	D	B	C	B
40	D	B	B	A
41	C	A	C	A
42	A	B	C	B
57	D	A	B	B
62	B	B	B	A
63	D	D	D	C
64	B	A	B	A

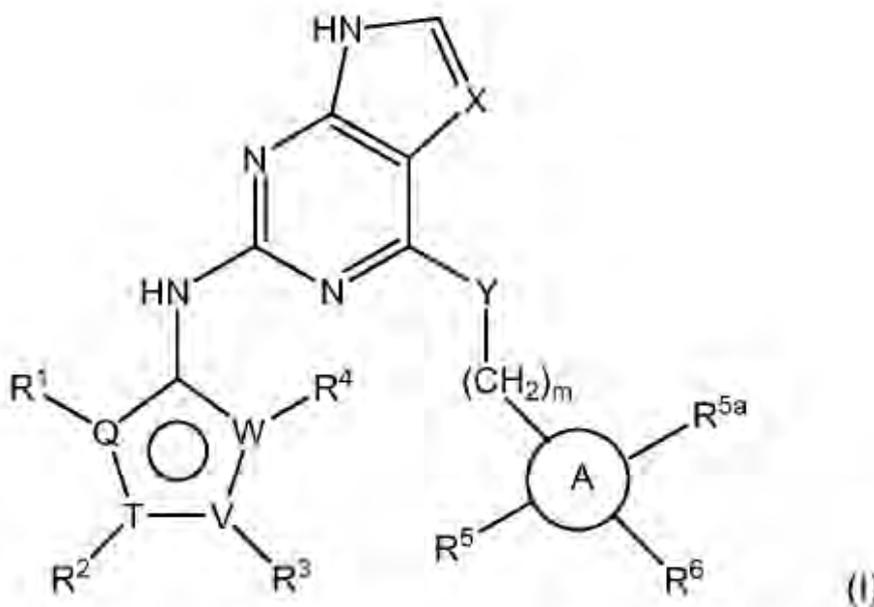
ES 2 575 710 T3

(Continuación)

Ejemplo número	Cl <sub>50</sub> de 3T3 L858R	Cl <sub>50</sub> de 3T3 del	Cl <sub>50</sub> de 3T3 L858R_T790M	Cl <sub>50</sub> de 3T3 del_T790M
65	C	C	C	B
68	C	C	C	B
70	C	C	C	B
71	C	B	C	B
72	C	C	C	B
74	C	B	C	B
75	D	C	C	B
76	D	C	C	C
77	D	D	C	C
83	B (H3255)	C (PC9)	B	B (PC9-DRH)
85	B (H3255)	D (PC9)	B	C (PC9-DRH)
87	B (H3255)	D (PC9)	C	C (PC9-DRH)
89	C (H3255)	C (PC9)	B	B
90	B (H3255)	N/D	B	N/D
96	C (H3255)	C (PC9)	B	B (PC9-DRH)
98	B (H3255)	C (PC9)	B	B (PC9-DRH)
99	D (H3255)	D (PC9)	C	C (PC9-DRH)
101	C (H3255)	D (PC9)	D (H1975)	C (PC9RK)
102	C (H3255)	C (PC9)	C (H1975)	C (PC9RK)
103	C	C	C	B
105	C	C	C	C
107	B	A	B	A
108	C	B	B	A
109	C (H3255)	B (PC9)	C (H1975)	C (PC9RK)
110	C (H3255)	C (PC9)	D (H1975)	N/D
111	C (H3255)	C (PC9)	D (H1975)	N/D
114	B (H3255)	C (PC9)	C (H1975)	C (PC9RK)
116	N/D	N/D	B	N/D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que

X es N o CR<sup>7</sup>;

Y está ausente, o es O, S o NR<sup>8</sup>;

10 Q, T, V y W son cada uno, independientemente, C o N, a condición de que al menos dos de Q, T, V y W sean N y al menos uno de Q, T, V y W sea C, y a condición de que cuando Q y T sean N, al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> esté ausente, y además a condición de que cuando T y V sean N, al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> esté ausente;

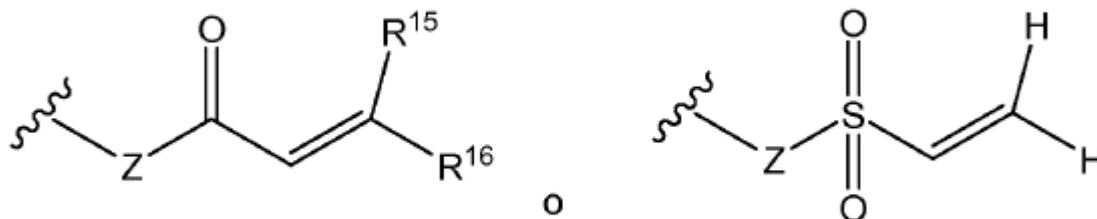
R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidrógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>);

15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>, y además en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se pueden combinar para formar un anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>;

el anillo A es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

25 R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; R<sup>6</sup> es:



30 Z está ausente cuando el punto de unión de R<sup>6</sup> en el anillo A es un átomo de nitrógeno, y Z es -NR<sup>17</sup>- cuando el

punto de unión de R<sup>6</sup> del anillo A es un átomo de carbono;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y además pudiendo estar el heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 7 miembros, cuando R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, estando el anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 cada R<sup>13</sup> es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), -CON(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>) o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>13</sup> opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>14</sup>;

cada R<sup>14</sup> es, independientemente, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> opcionalmente sustituido con -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>);

R<sup>17</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

m es 0, 1 o 2, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que X es CR<sup>7</sup>.

20 3. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que Y es O.

4. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que Y es NR<sup>8</sup>.

5. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

6. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno.

25 7. El compuesto o la sal de la reivindicación 5, en el que el halógeno es flúor o cloro.

8. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en el que R<sup>7</sup> es ciano.

9. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en el que R<sup>7</sup> es heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

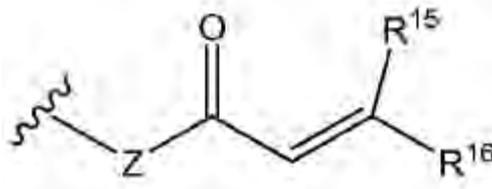
10. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que m es 0.

30 11. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que m es 1.

12. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que Q y T son N.

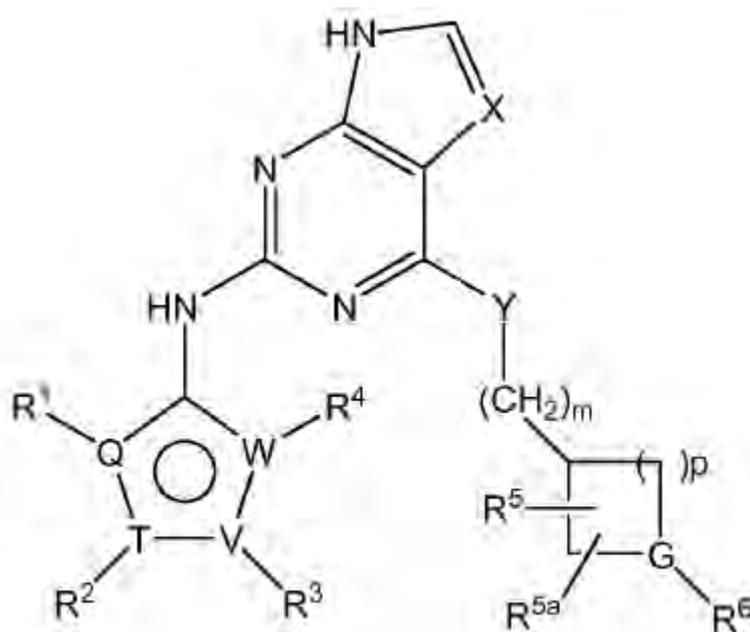
13. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que T y V son N.

14. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R<sup>6</sup> es:



35 15. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el anillo A es fenilo.

16. El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que tiene la fórmula (Ia):

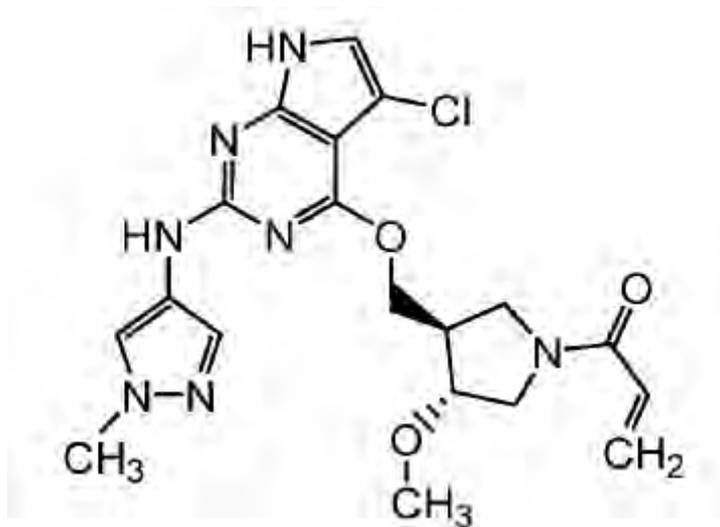


(Ia)

en la que

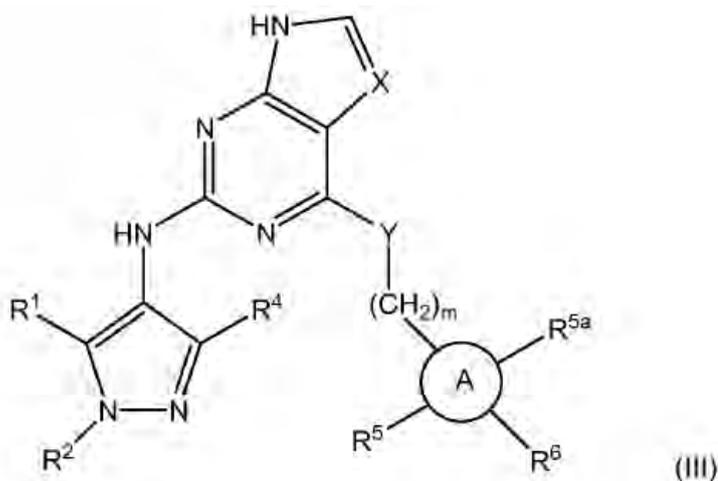
G es CH o N; y  
p es 1 o 2.

- 5 17. El compuesto o la sal de la reivindicación 16, en el que G es CH.
18. El compuesto o la sal de la reivindicación 16, en el que G es N.
19. El compuesto o la sal de la reivindicación 16, en el que p es 1.
20. El compuesto o la sal de la reivindicación 16, en el que p es 2.
21. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 1-((3R,4R)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;  
N-3-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]prop-2-enamida;  
N-[trans-3-((2-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil)-N-metilprop-2-enamida;
- 15 1-[(3S,4R)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;  
1-[(3R,4S)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona;
- 20 N-metil-N-[trans-3-((2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi)ciclobutil]prop-2-enamida;  
1-((3R,4R)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-4-fluoropirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y
- 25 1-((3R,4R)-3-metoxi-4-[[2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-5-(piridin-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
22. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:
- 1-((3R,4R)-3-[[5-cloro-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]metil]-4-metoxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



5

en la que

X es N o CR<sup>7</sup>;

Y está ausente, o es O, S o NR<sup>8</sup>;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> cada uno, independientemente, es hidrógeno, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>);

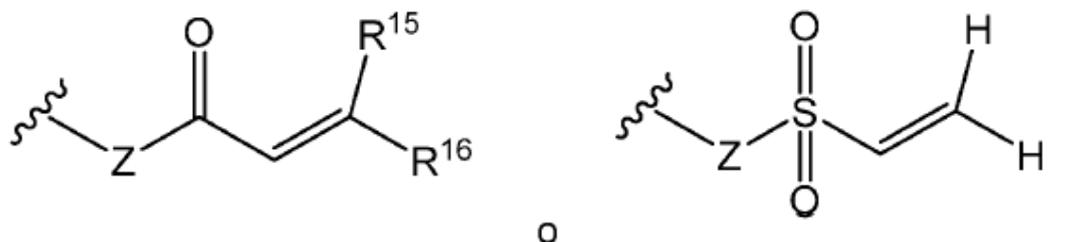
15 R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>, y además en el que el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de R<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>14</sup>; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se pueden combinar para formar un anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> y el anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R<sup>13</sup>;

20 el anillo A es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es halógeno, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o heteroarilo de 4 a 6 miembros, estando el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

25 R<sup>6</sup> es:



Z está ausente cuando el punto de unión de  $R^6$  en el anillo A es un átomo de nitrógeno, y Z es  $-NR^{17}$ - cuando el punto de unión de  $R^6$  del anillo A es un átomo de carbono;

$R^7$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , alquenoilo  $C_2-C_6$ , alquinilo  $C_2-C_6$  o heteroarilo de 4 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituidos con hidroxilo o alcoxi  $C_1-C_3$  y, además, pudiendo estar el heteroarilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; o  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden combinarse para formar un anillo de 4 a 7 miembros, cuando  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno alquilo  $C_1-C_3$ , estando el anillo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ ;

$R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_3$ ;

cada  $R^{13}$  es, independientemente, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-N(R^9)(R^{10})$ ,  $-CON(R^9)(R^{10})$  o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, estando el heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros de  $R^{13}$  opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $R^{14}$ ;

cada  $R^{14}$  es, independientemente, halógeno, alquilo  $C_1-C_3$ , hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$  o  $N(CH_3)_2$ ;

$R^{15}$  y  $R^{16}$  son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ , estando el alquilo  $C_1-C_6$  de uno de  $R^{15}$  y  $R^{16}$  opcionalmente sustituido con  $-N(R^9)(R^{10})$ ;

$R^{17}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ; y

m es 0, 1 o 2, o

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que X es  $CR^7$ .

25. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que Y es O.

26. El compuesto o la sal de la reivindicación 24, en el que  $R^7$  es hidrógeno, halógeno, ciano o heteroarilo de 4 a 6 miembros.

27. El compuesto o la sal de la reivindicación 24, en el que  $R^7$  es halógeno.

28. El compuesto o la sal de la reivindicación 27, en el que el halógeno es cloro.

29. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que m es 0.

30. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que m es 1.

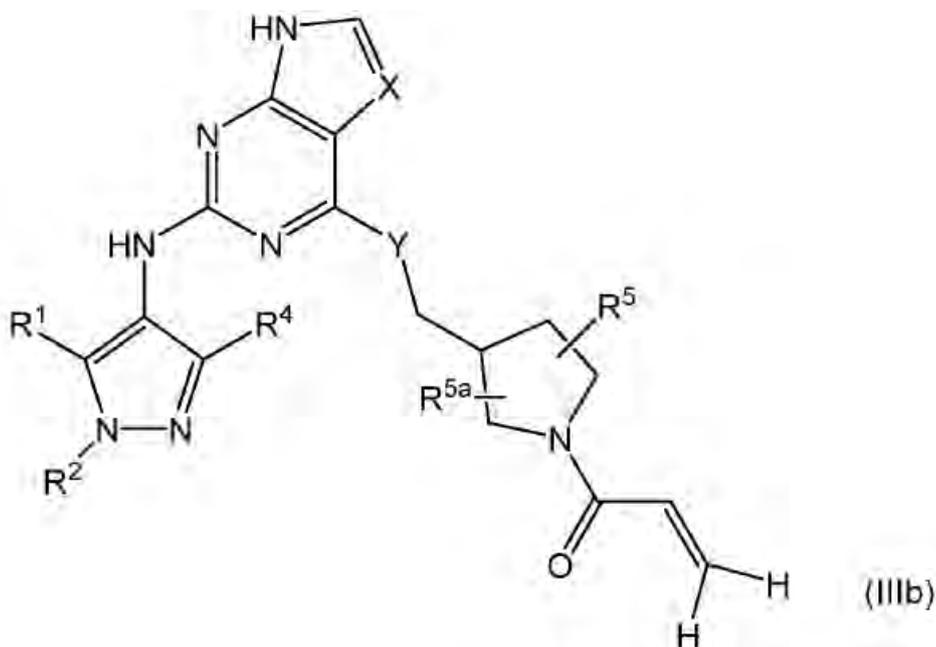
31. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que  $R^1$  es hidrógeno.

32. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_4$ .

33. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que  $R^2$  es metilo.

34. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, en el que  $R^4$  es hidrógeno.

35. El compuesto o la sal de la reivindicación 23, que tiene la fórmula (IIIb):



36. El compuesto o la sal de la reivindicación 35, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> cada uno, independientemente, está ausente, o es hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)-OCH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)-trifluorometilo.
37. El compuesto o la sal de la reivindicación 36, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>5a</sup> están ausentes.
- 5 38. El compuesto o la sal de la reivindicación 35, en el que R<sup>5a</sup> está ausente.
39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
40. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.
- 10 41. Una combinación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cualquiera de un inhibidor de EGFR o un anticuerpo monoclonal inhibidor de EGFR.
42. Una combinación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cualquiera de una sustancia antitumoral o un agente anticanceroso.