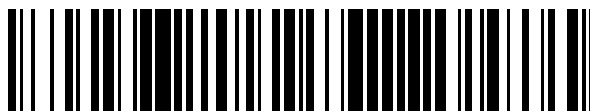


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 367**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2014 PCT/EP2014/002192**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15018534**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2014 E 14752780 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 3030565**

54 Título: **Nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos**

30 Prioridad:

09.08.2013 EP 13003992
16.07.2014 EP 14002453

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2017

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

JAKOB, FLORIAN;
KONETZKI, INGO;
CRAAN, TOBIAS;
NARDI, ANTONIO y
HESSLINGER, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 644 367 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

Nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos y a su uso como productos farmacéuticos (medicamentos).

Es sabido que determinados compuestos de pirimidina son adecuados para inhibir fosfodiesterasas (abreviadas como PDE) específicas. Las fosfodiesterasas, o más exactamente las 3',5'-ciclonucleótido-fosfodiesterasas, son enzimas que catalizan la hidrólisis de los segundos mensajeros AMPc (adenosin monofosfato cíclico) y GMPc (guanosin monofosfato cíclico) en 5'-AMP (5'-adenosin monofosfato) y 5'-GMP (5'-guanosin monofosfato). Así, la inhibición de fosfodiesterasas representa un mecanismo para modular procesos celulares y puede emplearse para aliviar o curar enfermedades.

15 Por ejemplo, el documento WO 95/01338 A1 describe cómo se pueden utilizar inhibidores de PDE adecuados para tratar enfermedades respiratorias inflamatorias, dermatosis y otras enfermedades de la piel proliferativas, inflamatorias y alérgicas. El documento WO 95/01338 A1 propone además que dichos inhibidores de PDE pueden emplearse en el tratamiento de enfermedades basadas en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ejemplo enfermedades del espectro de la artritis (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras enfermedades artríticas). La publicación internacional propone además el uso de inhibidores de PDE adecuados como medicamentos para enfermedades del sistema inmunitario (por ejemplo SIDA), síntomas de *shock*, así como inflamaciones generalizadas del sistema gastrointestinal (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedades basadas en reacciones adversas inmunológicas alérgicas y/o crónicas en el tracto respiratorio superior (espacio faríngeo lateral, nariz) y regiones adyacentes (senos, ojos), por ejemplo rinitis/sinusitis alérgicas, rinitis/sinusitis crónicas, conjuntivitis alérgica y pólipos nasales, pero también enfermedades del corazón que pueden tratarse con inhibidores de PDE, por ejemplo insuficiencia cardíaca, o enfermedades que pueden tratarse gracias al efecto relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, por ejemplo cólico renal y uretral conjuntamente con cálculos renales.

25 Las fosfodiesterasas son un grupo de enzimas que incluye 11 familias de genes (PDE1-11), que difieren, entre otras cosas, en su afinidad por AMPc y GMPc.

La inhibición de las familias de genes individuales con sustancias adecuadas es objeto de amplias investigaciones. Un inhibidor de PDE5 conocido es sildenafil, comercialmente disponible bajo el nombre comercial ViagraTM, y que se utiliza principalmente para el tratamiento de la disfunción eréctil.

30 El descubrimiento de que el segundo mensajero AMPc representa un papel importante en muchos procesos inflamatorios y que la PDE4 se expresa claramente en células que controlan procesos inflamatorios (véase, entre otros, Schudt, C. et al. (1995). PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs. *European Respiratory Journal* **8**, 1179-1183), ha conducido al desarrollo de inhibidores de PDE4 que tienen un efecto antiinflamatorio. Uno de estos inhibidores de PDE4 de efecto antiinflamatorio es, por ejemplo, roflumilast (conocido bajo el nombre comercial Daxas®), que fue aprobado como medicamento para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Sin embargo, además del efecto antiinflamatorio deseado del roflumilast, también se observan efectos secundarios como náuseas, diarrea y cefaleas, que limitan la dosis en humanos.

40 Con otros inhibidores de PDE4 también se han observado efectos secundarios no deseados en humanos, de modo que el espectro terapéutico (margen terapéutico) de estos medicamentos es relativamente estrecho. Por tanto, sería deseable proporcionar inhibidores de PDE4 con efectos secundarios y un mejor margen terapéutico.

45 La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es específica de AMPc e incluye 4 subtipos diferentes (PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D). Tal como se describe más abajo, se han hecho esfuerzos por encontrar inhibidores de PDE4 selectivos de subtipos, en especial inhibidores selectivos de PDE4B, que tengan efectos secundarios menos graves o que no tengan efectos secundarios, para aumentar significativamente el espectro terapéutico de estos compuestos.

50 La inhibición de PDE4D está asociada a la aparición de efectos secundarios no deseados, por ejemplo diarrea, vómitos y náuseas (a este respecto, véase Mori, F. et al. (2010). The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D. *Journal of Chemical Neuroanatomy* **40**, 36-42; Press, N.J.; Banner K. H (2009). PDE4 inhibitors - A review of the current field. *Progress in Medicinal Chemistry* **47**, 37-74; Robichaud, A. et al. (2002). Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens α 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. *The Journal of Clinical Investigation* **110**, 1045-52; o Lee et al., (2007). Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors. *Journal of Biological Chemistry* **282**, 10414-10422); o Giembycz, M.A. (2002). 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? *Trends in Pharmacological Sciences* **23**, 548).

En un artículo titulado "Discovery of selective PDE4B inhibitors" publicado en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) p. 3174-3176, Kenji et al. describen treinta y cinco compuestos de pirimidina que tienen selectividad por PDE4B. Según se indica, algunos de los compuestos citados tienen una actividad inhibitora 10 veces mayor contra la PDE4B que contra la PDE4D.

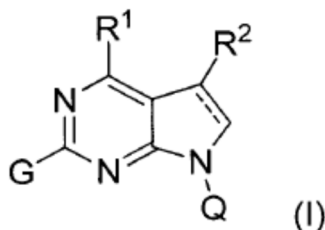
- 5 Los compuestos examinados por Kenji et al. están básicamente incluidos en la fórmula general descrita en el documento US 2006/0293343A 1. El documento US 2006/0293343A1 describe compuestos de pirimidina inhibidores de PDE4 específicos, farmacéuticamente eficaces, que tienen efecto antiinflamatorio.

- 10 El documento WO 03/087064 describe determinados compuestos de pirimidina sustituidos que tienen afinidad por el receptor muscarínico m3 humano en concentraciones que van desde 100 nM hasta casi 1 nM y que incorporan actividad como inhibidores de PDE4 selectivos en concentraciones que van desde 2,5 µM hasta casi 50 nM.

- 15 En base a este estado de la técnica anterior, el objeto era ahora encontrar compuestos que fueran preferiblemente selectivos de PDE4B (es decir, compuestos activos que, con una cantidad particular de principio activo, inhibieran PDE4B pero sin inhibir o inhibiendo solo débilmente el subtipo PDE4D). La ventaja de esta selectividad de PDE4B, tal como se menciona más arriba, es que no se producen diversos efectos secundarios (no se deberían producir) o solo se producen en pequeña medida y, por consiguiente, se obtiene (se debería obtener) un espectro terapéutico (= margen terapéutico) mayor del principio activo farmacéutico. El espectro terapéutico de un principio activo farmacéutico o medicamento describe el intervalo entre su dosis terapéutica y una dosis que conduciría a un efecto tóxico o no deseado. Cuanto mayor es el espectro terapéutico, menos frecuente o menos probable es la aparición de determinados efectos secundarios tóxicos o no deseados y, por consiguiente, más seguro y más tolerable es el principio activo farmacéutico o medicamento. El espectro terapéutico también se denomina con frecuencia margen terapéutico o índice terapéutico. Estos nombres se utilizan como sinónimos en la presente solicitud.

- 25 Los inventores han encontrado ahora compuestos de pirimidina que tienen la propiedad inhibitora y selectiva de PDE4B deseada y son superiores a los compuestos de pirimidina correspondientes del estado anterior de la técnica. Por tanto, son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que resulta ventajosa una inhibición de la enzima PDE4, en particular la enzima PDE4B.

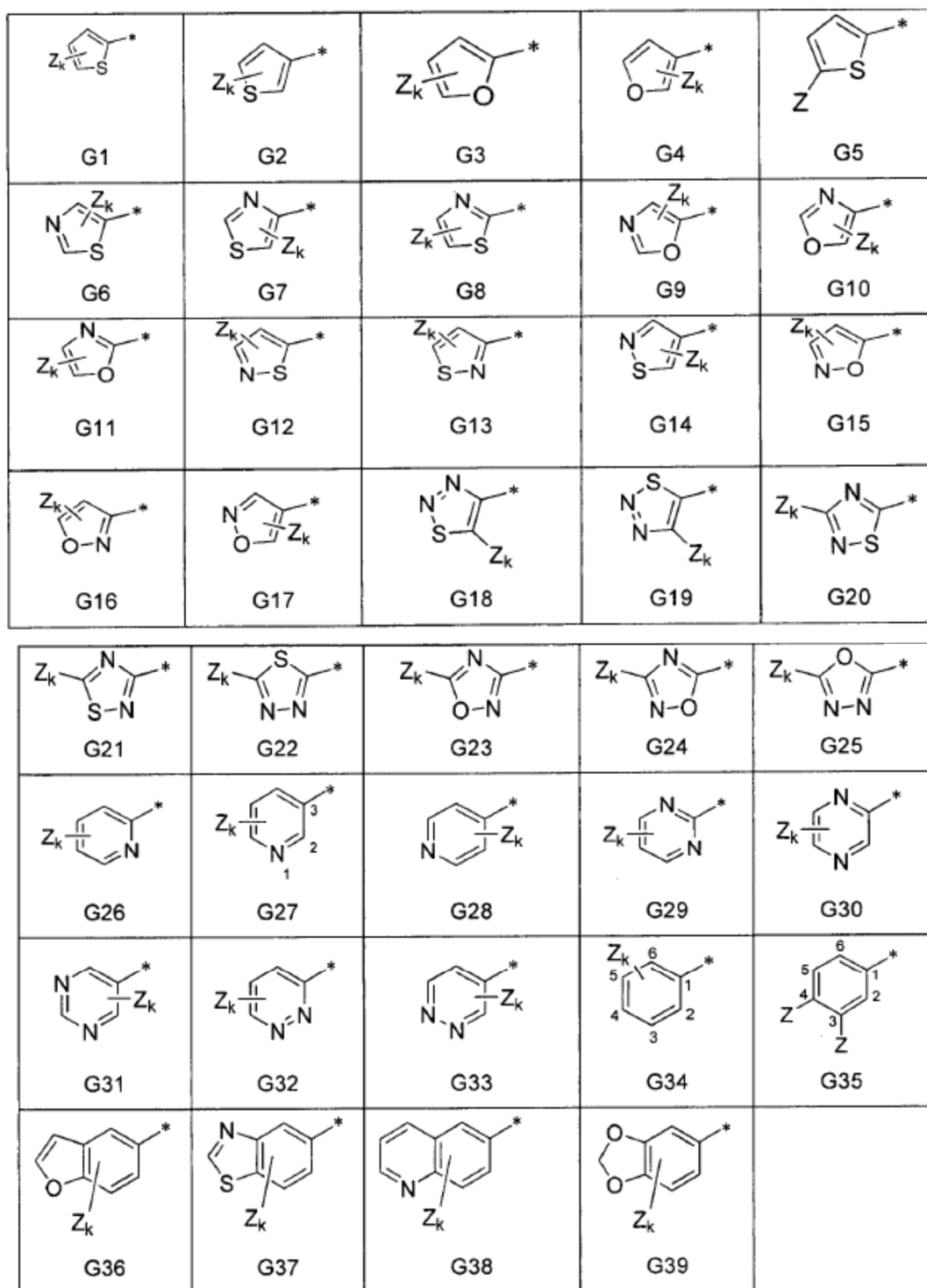
Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de pirimidina condensados de la siguiente fórmula general (I)



30

donde

- 35 G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z; G preferiblemente es fenilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzodioxazolilo; de forma especialmente preferente G se selecciona entre uno de los siguientes grupos G1 a G39



donde el sitio marcado con un asterisco (*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo de pirimidina;


5 G se selecciona de forma particularmente preferente entre G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17, G26, G27, G28, G34, G35, G36, G37 y G38; G se selecciona de forma totalmente preferente entre G1, G2, G5, G26, G27, G28, G34 y G35;


Z es, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), S-alquilo(C₁-C₆), SO(alquilo(C₁-C₆)), SO₂(alquilo(C₁-C₆)), halógeno, hidroxilo o ciano, donde los alquilos mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos; preferiblemente Z es, independientemente entre sí, alcoxi(C₁-C₄), Cl, F, Br, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), haloalcoxi(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₄), SO-alquilo(C₁-C₄), SO₂-alquilo(C₁-C₄); de

forma particularmente preferente, independientemente entre sí, CH₃, OCH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCH₃, SOCH₃, Br, Cl, F, OH y CN;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; si G es un heteroarilo de 5 a 10 miembros, entonces k es preferiblemente 1, 2, 3 o 4; si G es un fenilo, entonces k es preferiblemente 1 o 2;

5 R¹ es alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo o etilo), alcoxi(C₁-C₄) (preferiblemente OCH₃), cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente ciclopropilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente S(O)_xCH₃) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄);

10 si el elemento estructural  representa un enlace doble, entonces R² representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo o etilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente S(O)_xCH₃) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄);

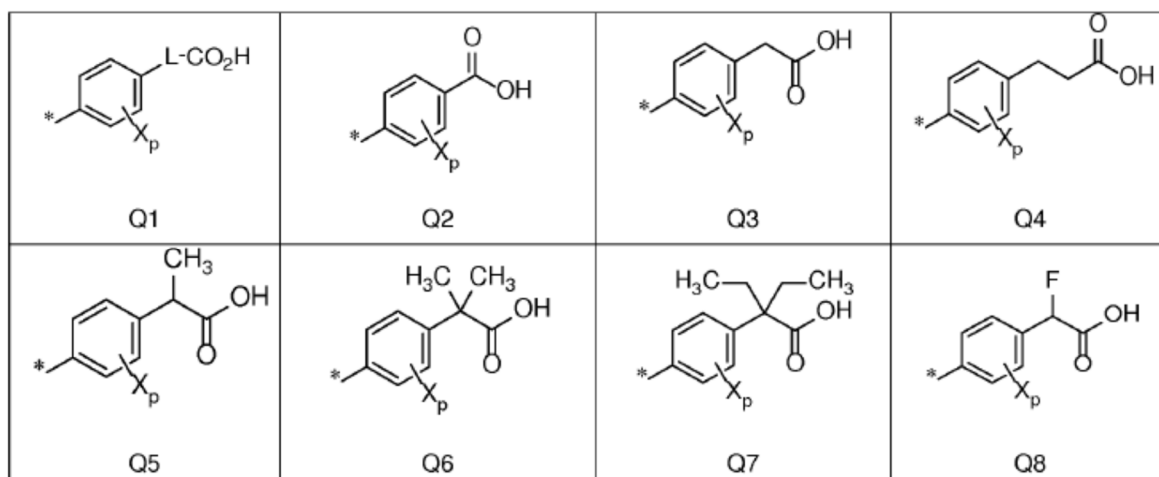
15 si el elemento estructural  representa un enlace simple, entonces R² representa R^{2a} y R^{2b}, que son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo o etilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente S(O)_xCH₃) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄), con la condición de que únicamente uno de R^{2a} y R^{2b} sea S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) al mismo tiempo, o donde R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado (preferiblemente un anillo de 3 o 4 miembros), o un heterociclo de 3 a 6 miembros (preferiblemente un anillo de 3 o 4 miembros) que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S, pudiendo el átomo de azufre estar oxidado para formar un agrupamiento químico SO o SO₂;

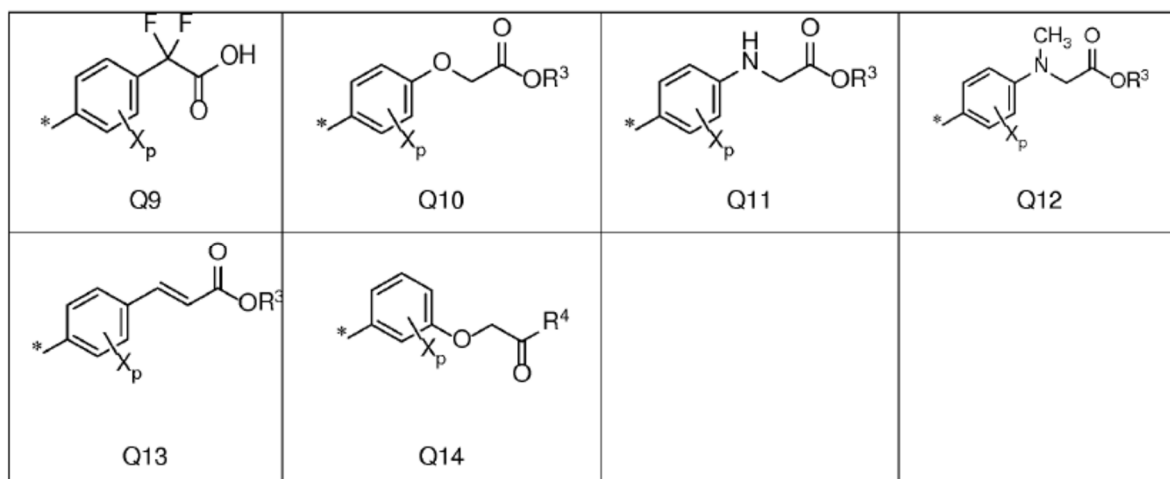
20 x es 0, 1 o 2;

Q es fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X;

25 X¹ se selecciona entre los siguientes agrupamientos químicos: L-CO₂R³, O-L-CO₂R³, O-L-COR⁴, NH-L-CO₂R³, y N((alquil(C₁-C₄))-L-CO₂R³); X¹ representa preferiblemente CO₂R³, CH₂-CO₂R³, (CH₂)₂-CO₂R³, CH=CH-CO₂R³, CHCH₃-CO₂R³, C(CH₂CH₃)₂-CO₂R³, C(CH₃)₂-CO₂R³, CHF-CO₂R³, CF₂-CO₂R³, O-CH₂-CO₂R³, O-CH₂-COR⁴, NH-CH₂-CO₂R³, N(CH₃)-CH₂-CO₂R³, O-CON(CH₃)₂, u O-CH₂-CON(CH₃)₂; de forma particularmente preferente, X¹ representa CO₂H, CH₂-CO₂H, (CH₂)₂-CO₂H, CH=CH-CO₂H, CHCH₃-CO₂H, C(CH₂CH₃)₂-CO₂H, C(CH₃)₂-CO₂H, CHF-CO₂H, CF₂-CO₂H, O-CH₂-CO₂H, O-CH₂-CONMe₂, NH-CH₂-CO₂H, N(CH₃)-CH₂-CO₂H, u O-CH₂-CON(CH₃)₂;

30 Q se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos Q1 a Q14, donde el sitio marcado con un asterisco indica el sitio de unión en el átomo de nitrógeno, de forma particularmente preferente Q representa Q2, Q3 o Q14; de forma totalmente preferente Q representa Q2, Q3 o Q14;

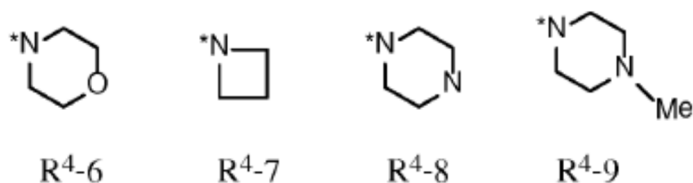
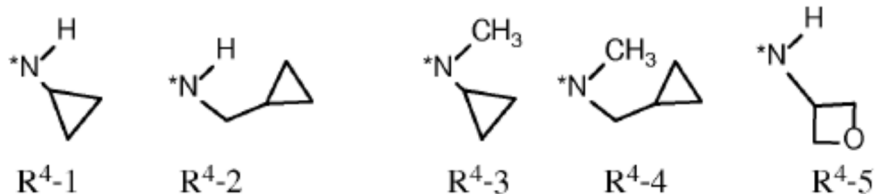




R³ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo o etilo); preferiblemente R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆) (preferiblemente hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo), cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente ciclopropilo o ciclobutilo), alquil(C₁-C₄)cicloalquilo(C₃-C₆) (preferiblemente CH₂-ciclopropilo), heterociclo de 3 a 6 miembros con al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre (los heterociclos preferibles son oxetanilo, tetrahydrofuranilo, piperazinilo); o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, que opcionalmente contiene al menos otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y pudiendo el heterociclo estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo o alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado; preferiblemente R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman azetidínulo, piperazinilo, morfolinilo;

R⁴ es preferiblemente NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH o uno de los siguientes grupos R⁴-1 a R⁴-9



15

L es un enlace, un grupo alquileo(C₁-C₄) o alquilenilo(C₂-C₄), lineal o ramificado, pudiendo estos grupos alquileo o alquilenilo estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, amino o ciano; preferiblemente L es un enlace o -CH₂-, -CHCH₃-, -CHF-, -CF₂-, -C(CH₃)₂-, C(CH₂CH₃)₂-, -CH=CH-, o -CH₂-CH₂-; de forma particularmente preferente L es un enlace o -CH₂- (metileno);

X es, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, -NH₂, -NH-alquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, -NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂-NH₂, -S-alquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆)

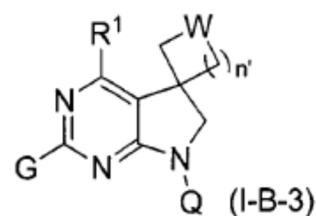
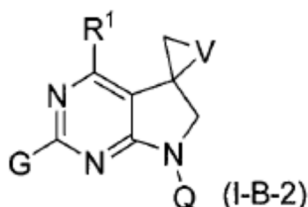
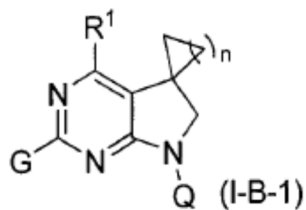
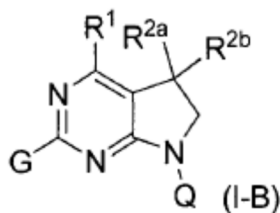
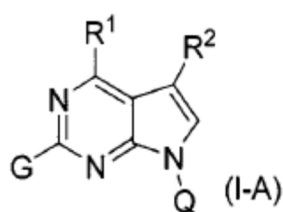
25

o $-S(O)_2$ -alquilo(C₁-C₆), donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas; y

p es 0, 1, 2, 3 o 4; preferiblemente p es 0 o 1;

5 así como sales farmacológicamente tolerables, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos de los mismos.

Compuestos preferentes de acuerdo con la invención tienen las siguientes fórmulas generales (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2) o (I-B-3)



10 donde

n representa 1, 2, 3 o 4, preferiblemente n representa 1 o 2, de forma totalmente preferente n representa 1;

n' representa 1, 2 o 3; preferiblemente n' representa 1 o 2;

V representa N o S(O)x';

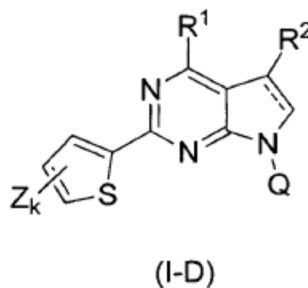
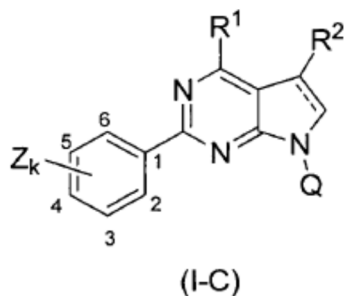
15 W representa O, N o S(O)x'; cuando W representa O, n' preferiblemente es 1;

x' es 0, 1 o 2; y

todos los demás sustituyentes, agrupamientos químicos e índices son tal como se han definido en el contexto de los compuestos de fórmula (I).

20 Si el elemento estructural ----- representa un enlace doble y Q representa un fenilo sustituido que tiene como sustituyente X¹ CO₂H, entonces R² es preferiblemente H (hidrógeno) y todos los demás sustituyentes y agrupamientos químicos son tal como se han definido para los compuestos de fórmula general (I).

Otros compuestos preferentes de acuerdo con la invención tienen las siguientes fórmulas generales (I-C) o (I-D), en las que todos los sustituyentes, agrupamientos químicos e índices son como se han definido en el contexto de los compuestos de fórmula (I)



25

5 En una [realización A], la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I-C), donde k representa 2 y al menos una Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 3 en el anillo fenilo, y la otra Z es un halógeno (preferiblemente F o Cl) o un grupo alcoxi(C₁-C₆) (preferiblemente metoxi), que preferiblemente está unido en la posición 4 del anillo fenilo, y donde R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃, y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y R² o R^{2a} y R^{2b} son en cada caso hidrógeno, y donde Q es un grupo fenilo sustituido con el sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

10 En una [realización B], la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I-D), en la que k representa 1, y Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 5 en el anillo tienilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃, y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y R² o R^{2a} y R^{2b} son en cada caso hidrógeno, y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

15 En una [realización C], la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I-A) donde G representa un anillo fenilo sustituido G34 en el que k representa 2 y al menos una Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 3 en el anillo fenilo, y la otra Z es un halógeno (preferiblemente F o Cl) o un grupo alcoxi(C₁-C₆) (preferiblemente metoxi), que preferiblemente está unido en la posición 4 en el anillo fenilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo), o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃, y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y R² representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo y etilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃, y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

20 En una [realización D], la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I-A) donde G representa el grupo tienilo G1 en el que k representa 1, y una Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 5 en el anillo tienilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y R² representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo y etilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

35 En una [realización E], la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I-B) en la que G representa un anillo fenilo sustituido G34 en el que k representa 2, y al menos una Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 3 en el anillo fenilo, y la otra Z es un halógeno (preferiblemente F o Cl) o un grupo alcoxi(C₁-C₆) (preferiblemente metoxi), que preferiblemente está unido en la posición 4 en el anillo fenilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y R² representa R^{2a} y R^{2b}, que son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo y etilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), con la condición de que únicamente uno de R^{2a} y R^{2b} sea S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) al mismo tiempo, y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

40 En una [realización F], la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I-B) donde G representa el grupo tienilo G1 en el que k representa 1, y Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 5 en el anillo tienilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y R² representa R^{2a} y R^{2b}, que son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente metilo y etilo), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), con la condición de que únicamente uno de R^{2a} y R^{2b} sea S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) al mismo tiempo, y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

50 En una [realización G], la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas generales (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3) donde G representa un anillo fenilo sustituido G34 en el que k representa 2, y al menos una Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 3 en el anillo fenilo,

y la otra Z es un halógeno (preferiblemente F o Cl) o un grupo alcoxi(C₁-C₆) (preferiblemente metoxi), que preferiblemente está unido en la posición 4 en el anillo fenilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

En una [realización H], la invención se refiere a compuestos de acuerdo con las fórmulas generales (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3) en las que G representa el grupo tienilo G¹, donde k representa 1, y Z es un átomo halógeno (preferiblemente F o Cl), que preferiblemente está unido en la posición 5 en el anillo tienilo, y en la que R¹ es un grupo alquilo(C₁-C₆) (preferiblemente metilo, etilo, propilo o ciclopropilo) o un grupo S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente SCH₃, SOCH₃ y SO₂CH₃) o un grupo alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) (preferiblemente CH₂-SCH₃, CH₂-SOCH₃ y CH₂-SO₂CH₃), y donde Q es un grupo fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

En el contexto de la presente invención, y a no ser que se especifique aquí otra cosa, el término "halógeno" representa preferiblemente los grupos F, Cl, Br e I, en particular F y Cl.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que la expresión alquilo(C₁-C₆) se refiere a grupos alquilo lineales y ramificados consistentes en 1 a 6 átomos de hidrocarburo. Ejemplos de grupos alquilo(C₁-C₆) son metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo. Son preferentes los grupos alquilo(C₁-C₄), siendo particularmente preferentes los grupos alquilo(C₁-C₃), en particular metilo, etilo y propilo. A no ser que se especifique otra cosa, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos individuales.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que un grupo haloalquilo es un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se cambiado por un átomo halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo, de forma particularmente preferible flúor. Los grupos haloalquilo pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente monosustituidos o polisustituidos. Grupos haloalquilo preferentes son CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂, CH₂CF₃. Son preferentes los grupos haloalquilo(C₁-C₆), en especial haloalquilo(C₁-C₄) y en particular los haloalquilo(C₁-C₃), en particular CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂-CH₂F, CH₂-CHF₂ y CH₂CF₃.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que un grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi en el que al menos un hidrógeno se ha cambiado por un átomo halógeno, preferiblemente flúor, cloro, bromo, de forma particularmente preferible flúor. Los grupos haloalcoxi pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente monosustituidos o polisustituidos. Grupos haloalcoxi preferentes son OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂-CFH₂, OCH₂-CF₂H, OCH₂CF₃. Son preferentes los grupos haloalcoxi(C₁-C₆), siendo particularmente preferentes los grupos haloalcoxi(C₁-C₄) y totalmente preferentes los grupos haloalcoxi(C₁-C₃), en particular OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, OCH₂-CFH₂, OCH₂-CF₂H y OCH₂CF₃.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que la expresión alqueno(C₂-C₆) significa grupos alquilo lineales o ramificados consistentes en 2 a 6 átomos de hidrocarburo y que tienen al menos un enlace doble. Ejemplos de alqueno(C₂-C₆) son etenilo (también denominado vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (también denominado alilo), but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo y hex-1-enilo. La designación alqueno(C₂-C₆) incluye todos los isómeros posibles, es decir, isómeros estructurales (isómeros constitucionales) y estereoisómeros (isómeros (Z) y (E)). A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que la expresión "alquino(C₂-C₆)" significa grupos alquilo insaturados lineales y ramificados consistentes en 2 a 6 átomos de hidrocarburo y que tienen al menos un enlace triple. Un ejemplo de alqueno(C₂-C₆) es etinilo.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que el término carbociclo significa preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros consistentes en grupos hidrocarburo, pudiendo estos anillos ser saturados o insaturados. Anillos saturados son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que el término heterociclo significa preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros (preferiblemente de 3 a 6 miembros) que consisten en grupos hidrocarburo y que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente nitrógeno y/u oxígeno, y que pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de heterociclos saturados son 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,4-oxatiano, azetidino, morfolino, piperazino, oxetano.

A no ser que se especifique otra cosa, se entiende que la expresión "heteroarilo de 5 a 10 miembros" representa un residuo (condensado) aromático cíclico de 5 a 10 miembros, que contiene al menos 1, en caso apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente seleccionándose los heteroátomos en cada caso independientemente entre sí entre el grupo S, N y O, mientras que el átomo de azufre puede estar presente en forma oxidada como un grupo SO o SO₂, y el residuo heteroarilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; por ejemplo sustituido con 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, pudiendo los sustituyentes ser iguales o

- diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. Heteroarilos preferentes son heteroarilos de 5 o 6 miembros, como furilo (furanilo), imidazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, indolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenazinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, purinilo, fenazinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triazinilo. La unión de la estructura general superior se puede llevar a cabo a través de cualquier elemento de anillo deseado y posible del residuo heteroarilo si no se indica otra cosa. El heteroarilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; por ejemplo sustituido con 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, pudiendo los sustituyentes ser iguales o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible.
- Debido a su excelente actividad farmacológica, los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular según la estructura general de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), son adecuados para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en las que la inhibición de la enzima PDE4 resulta ventajosa.
- Estas afecciones y enfermedades son, entre otras,
- enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis;
 - enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano;
 - enfermedades inflamatorias oculares, en particular uveítis;
 - enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, en particular enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles;
 - enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial;
 - enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna;
 - enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas a una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía;
 - enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia;
 - cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda) y gliomas;
 - enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar);
 - trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maníaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD); y
 - enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).
- Una de las ventajas de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención es que son inhibidores de PDE4B selectivos. La ventaja de esta selectividad radica en el hecho de que por ejemplo la enzima PDE4D no es inhibida o solo es inhibida parcialmente y, por tanto, el uso de dichos inhibidores de PDE4B selectivos no produce a efectos secundarios o los efectos secundarios se reducen sensiblemente. Efectos secundarios no deseados son, por ejemplo, emesis y náuseas, en particular indisposición, vómitos y náuseas. Así, el espectro terapéutico de los compuestos de acuerdo con la invención es ventajoso.
- Por tanto, en un segundo aspecto de la invención, la invención también proporciona una composición farmacéutica (medicamento) que contiene al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con la estructura general de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.
- Así, en un tercer aspecto, la invención también proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su

uso como medicamento, en particular para el tratamiento de afecciones o enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de la enzima PDE4, en particular la enzima PDE4B.

Por tanto, en un cuarto aspecto de la invención, la invención también proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; y/o enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; y/o enfermedades inflamatorias oculares, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico) incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; y/o enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía; enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros linfomas de células B, linfomas de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (GAD); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

Así en una realización preferente del cuarto aspecto de la invención, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano) o los ojos (en particular uveítis), de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía; de enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y/o enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, PAH (hipertensión arterial pulmonar).

En otro aspecto de la invención, la invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con la estructura general de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades y afecciones de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención.

En otro aspecto más de la invención, la invención también proporciona un método para el tratamiento de las enfermedades y afecciones de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con la estructura general de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos,

opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

- 5 La cantidad de principio activo a administrar a la persona o paciente es variable y depende del peso, la edad y el historial médico del paciente, y del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. En general, se administran de 0,01 a 500 mg/kg, en particular de 0,05 a 50 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal de al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con la estructura general de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Todas las realizaciones, en particular las realizaciones preferentes, del primer aspecto de la invención son aplicables *mutatis mutandis* a todos los otros aspectos de la invención.

- 15 Los medicamentos, fármacos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar la forma y ser administrados como formas de dosificación líquidas, semisólidas o sólidas, y por ejemplo como soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, gránulos, tabletas, píldoras, sistemas terapéuticos transdérmicos, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones o aerosoles, y pueden contener, además del al menos un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención, en particular de acuerdo con la estructura general de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C) e (I-D), en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente aceptables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, de acuerdo con la forma farmacéutica y, dependiendo de la vía de administración, sustancias auxiliares farmacéuticas, por ejemplo materiales vehículo, de relleno, disolventes, agentes diluyentes, tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, aditivos de deslizamiento, lubricantes, aromatizantes y/o aglutinantes.

- 30 La selección de las sustancias auxiliares y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de la vía de administración del medicamento/fármaco, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, vaginal, pulmonar, intraperitoneal, transdérmica, intamuscular, nasal, bucal o rectal, o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, membranas mucosas y ojos. Las preparaciones en forma de, entre otras, tabletas, pastillas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos y jarabes son adecuadas para la administración oral; las soluciones, suspensiones, polvos fácilmente reconstituibles para inhalación y espráis son adecuadas para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención en una formulación en un depósito, en forma disuelta o en un emplasto, opcionalmente con adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas para la administración percutánea. Las formas de preparación que son adecuadas para la administración vía rectal, transmucosa, parenteral, oral o percutánea pueden suministrar los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención en una forma de liberación retardada.

- 40 La preparación de los medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se realiza utilizando agentes, equipos, métodos y procedimientos bien conocidos del estado anterior de la técnica de la formulación farmacéutica, tal como se describe, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ed. A.R. Gennaro, edición 17, Mack Publishing Company, Easton PD (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

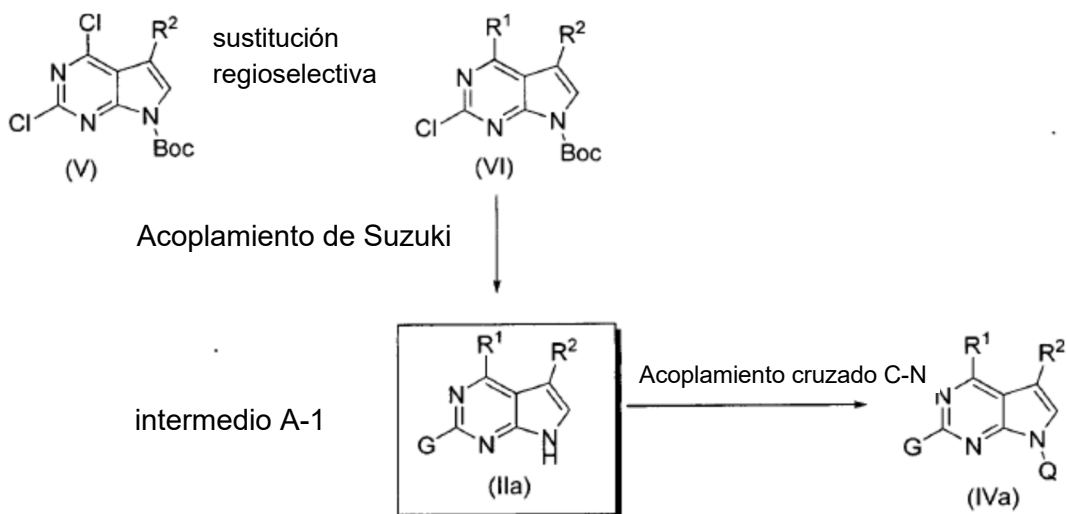
- 45 Los compuestos de la invención se pueden producir del modo aquí descrito o de un modo análogo.

- A no ser que se indique otra cosa, los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con los conocimientos generales en el campo de la química orgánica o de un modo aquí descrito (véanse los esquemas de reacción más abajo) o de forma análoga. Las condiciones de reacción en las vías de síntesis aquí descritas son conocidas por los expertos y aquí se ilustran en algunos casos en los ejemplos de síntesis.

- 50 Los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con los conocimientos generales en el campo de la química orgánica o de un modo aquí descrito (véanse los esquemas de reacción más abajo) o de forma análoga. Las condiciones de reacción en las vías de síntesis aquí descritas son conocidas por los expertos y aquí están ilustradas para algunos casos en los ejemplos de síntesis.

- 55 En los esquemas de reacción se utilizan las siguientes abreviaturas: Tf = trifluorometanosulfonylo; Boc = tert-butoxicarbonilo, DMAP = 4-(dimetilamino)-piridina, DIPEA= diisopropiletilamina.

Si no se indica otra cosa, todos los agrupamientos químicos e índices en los compuestos mostrados en los siguientes esquemas de reacción son como se han definido en el contexto del compuesto de fórmula (I).

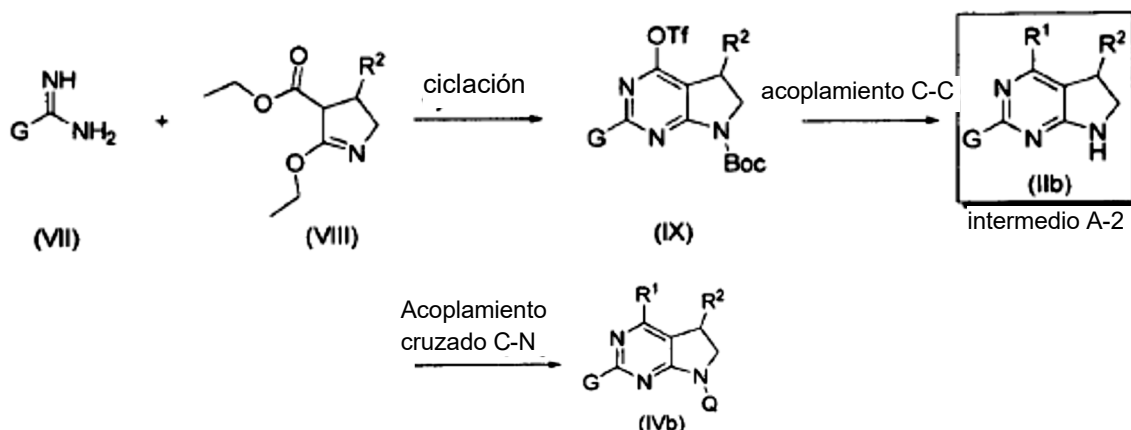
Esquema de reacción 1:

5 El producto intermedio A-1 de fórmula general (IIa) se puede preparar sometiendo un compuesto de fórmula (V) a una sustitución regioselectiva para producir un compuesto de fórmula (VI), que después se somete a un acoplamiento de Suzuki para obtener el intermedio A-1 deseado.

10 En la técnica se conocen en general reacciones de acoplamiento C-C regioselectivas para compuestos tales como (V) [véase S. Turnkevicius et al, *Tetrahedron Lett.*, 2010, 3902]. En la técnica también se conocen sustituciones regioselectivas con nucleófilos tales como Me₃SNa [véase H. Z. Yang et al, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2007, 44, 967].

El acoplamiento de Suzuki es conocido en la técnica [véase A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457].

15 El compuesto de fórmula (V) se puede sintetizar a partir de una 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (X) comercial, utilizando BOC-anhídrido, DIPEA y cantidades catalíticas de DMAP en diclorometano [véase. T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 518-525].

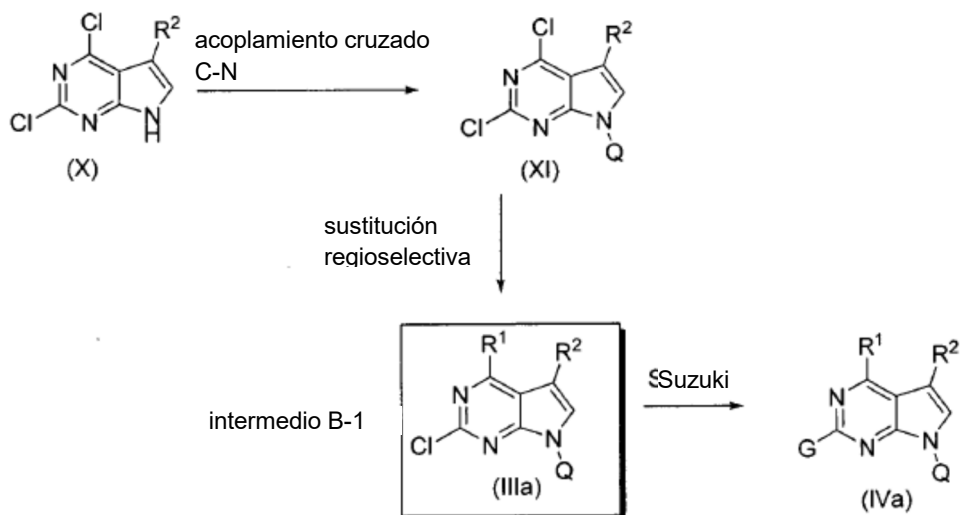
Esquema de reacción 2:

20 El producto intermedio A-2 de fórmula general (IIb) se pueden preparar sometiendo un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de ciclación que produce un compuesto de fórmula (IX). Las condiciones para dicha reacción de ciclación son conocidas en la técnica [véase L. Provins et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16, 1834] y consisten por ejemplo en agitar los compuestos (VII) y (VIII) en tolueno a 100°C durante 16 horas. El precursor ciclado se puede modificar utilizando ácido trifluorometanosulfónico y cantidades catalíticas de DMAP seguido por la adición de BOC-anhídrido y DIPEA en diclorometano para obtener el compuesto de fórmula (IX).

25

El compuesto de la fórmula (IX) se somete después a una reacción de acoplamiento C-C que produce el intermedio A-2 de fórmula (IIb). Las reacciones de acoplamiento C-C son generalmente conocidas en la técnica. Las reacciones de acoplamiento cruzada catalizadas por paladio o por hierro son reacciones de acoplamiento C-C adecuadas [véase M. S. Sigman et al, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417].

5 **Esquema de reacción 3:**

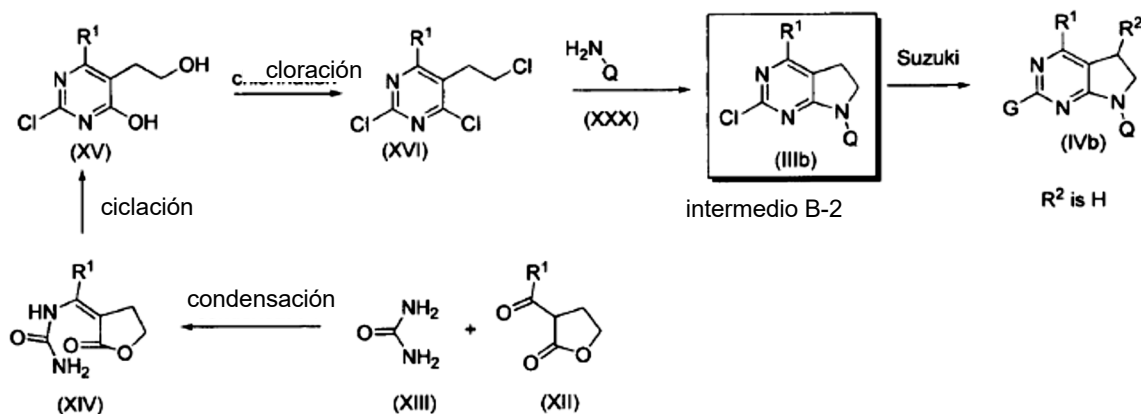


El producto intermedio B-1 de fórmula (IIIa) se puede preparar mediante una reacción de acoplamiento cruzado C-N a partir del compuesto comercial de fórmula (X).

- 10 En la técnica se conocen reacciones de acoplamiento cruzado C-N adecuadas [véase P. Y. S. Lam et al, *Synthesis*, **2011**, 829; S. L. Buchwald et al, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 27] y se puede llevar a cabo añadiendo un ácido borónico, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y trietilamina a una solución agitada del compuesto comercial (X) en THF.

- 15 El compuesto de fórmula (XI) así preparado se somete después a una sustitución regioselectiva que puede consistir en un acoplamiento cruzado C-C, pero también en un acoplamiento S-C utilizando NaSMe, para producir el producto intermedio B-1 de fórmula (IIIa) (véase la reacción correspondiente mostrada en el esquema de reacción 1).

Esquema de reacción 4:



- 20 El producto intermedio B-2 de fórmula (IIIb) se puede preparar sometiendo un compuesto de fórmula (XII) y un compuesto de fórmula (XIII) a una reacción de condensación para producir un compuesto de fórmula (XIV). En la técnica se conocen reacciones de condensación con urea [véase C. Podesva et al, *Canadian Journal of Chemistry*, **1962**, 40, 1403] y se pueden llevar a cabo por ejemplo utilizando ácido clorhídrico concentrado y etanol a temperatura elevada.

- 25 El compuesto de fórmula (XIV) así preparado se somete después a una reacción de ciclación para obtener el compuesto de fórmula (XV). Las reacciones de ciclación son generalmente conocidas [véase J. D. Fissekis et al, *JOC*, **1964**, 29, 2670]. Una reacción de ciclación adecuada se puede realizar por adición de una base tal como metilato de sodio.

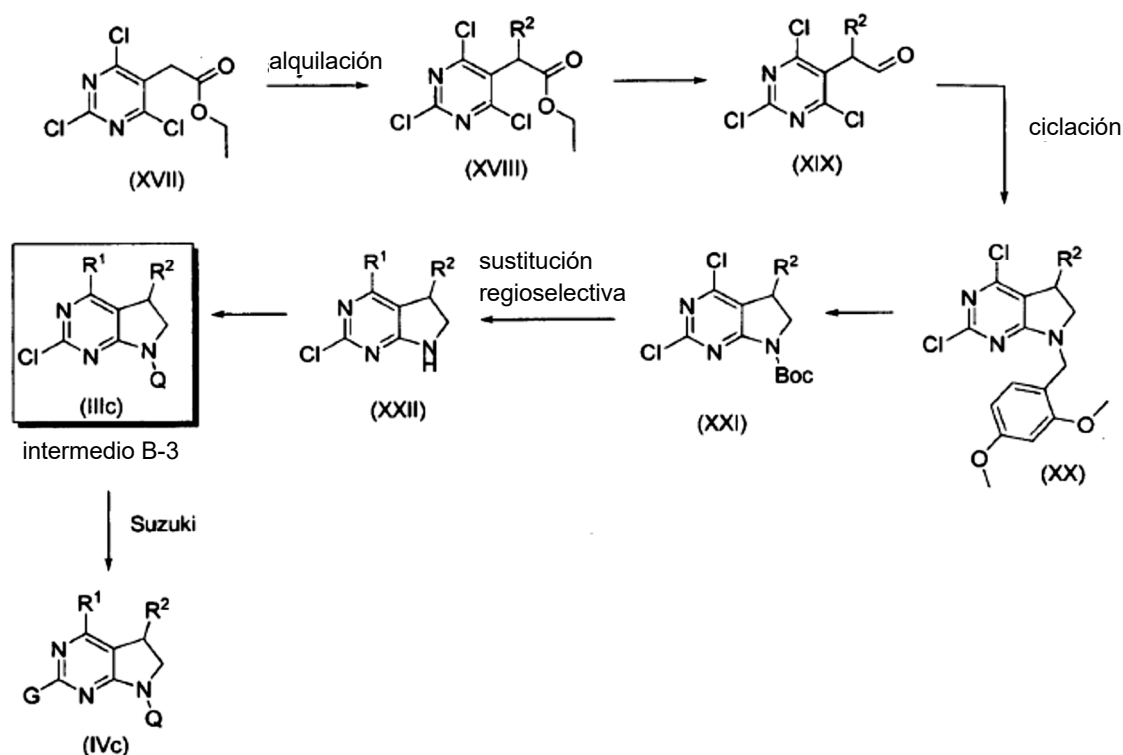
El compuesto de fórmula (XV) se somete después a una reacción de cloración que produce un compuesto de fórmula (XVI). La cloración se puede realizar utilizando tricloruro de fosforilo.

- 5 Después, el compuesto de fórmula (XVI) se somete a reacción con un compuesto de fórmula (XXX), obteniéndose el intermedio B-2. Esta reacción representa otra reacción de ciclación. La ciclación puede tener lugar a temperatura elevada después de la adición de Na_2CO_3 a una solución de un compuesto de fórmula (XVI) en DMF.

Los compuestos de fórmula (XXX) son comerciales y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

10

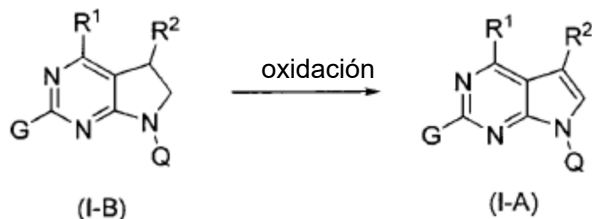
Esquema de reacción 5:



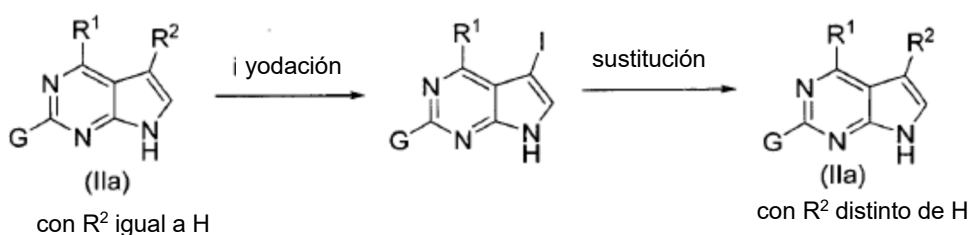
- 15 El producto intermedio B-3 donde R^2 no es hidrógeno se puede sintetizar alternativamente a partir del compuesto comercial de fórmula (XVII). R^2 se puede introducir mediante alquilación del enolato de éster previamente formado para producir (XVIII). La alquilación de enolatos de éster es conocida en la técnica [véase R. Bruckner: *Reaktionsmechanismen*. 3ª edición, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2004**, 516]. El compuesto de fórmula (XVIII) se reduce para obtener el compuesto (XIX). El compuesto de fórmula (XIX) se somete después a reacción con (2,4-di-metoxifenil)metanoamina, obteniéndose el compuesto (XX). Esta reacción representa otra reacción de ciclación que es similar a la reacción de (XVI) para obtener (IIIb) descrita más arriba.
- 20

- La modificación del grupo protector de N del compuesto (XX) da como resultado el compuesto (XXI), que se puede someter a sustitución regioselectiva. La protección de grupos amino es conocida en la técnica [véase T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**, 494-653]. Las sustituciones regioselectivas se pueden llevar a cabo bajo las condiciones de reacción arriba descritas en la reacción a partir del compuesto de fórmula (V) para producir el compuesto de fórmula (VI).
- 25

- El compuesto de fórmula (XXII) así preparado se somete después a una reacción de acoplamiento cruzado C-N. En la técnica se conocen reacciones de acoplamiento cruzado C-N que se pueden realizar con CuI , K_3PO_4 y ciclohexa-1,2-diamina en 1,4-dioxano a temperatura elevada [véase I. P. Beletskaya et al., *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, 2337].
- 30

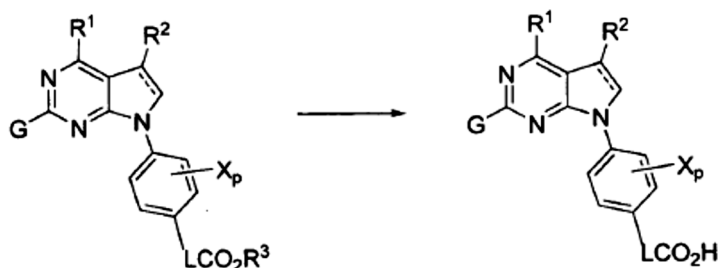
Esquema de reacción 6:

- 5 Si así se desea, un compuesto de fórmula (I-B) se puede oxidar para producir un compuesto de fórmula (I-A) sometiendo el compuesto de fórmula (I-B) a una reacción de oxidación en presencia de un agente oxidante. En la técnica se conocen reacciones de oxidación [véase Hudlicky, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph Series; American Chemical Society: Washington DC, **1990**]. Un agente oxidante adecuado es, por ejemplo, MnO_2 (véase también el esquema de reacción 3).

Esquema de reacción 7:

- 10 El compuesto de fórmula (IIa) donde R^2 es hidrógeno se puede convertir en el compuesto de la misma estructura general donde R^2 es tal como se ha definido más arriba en el contexto del compuesto de fórmula (I), sin hidrógeno, mediante yodación seguida por sustitución nucleófila con nucleófilos como NaSMe o MeSO_2Na .

- 15 En la técnica se conocen yodaciones (véase Arotzky et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 595 - 599). La sustitución nucleófila se puede realizar tal como se ha descrito más arriba en el contexto de la reacción del compuesto (V) para obtener el compuesto (VI).

Esquema de reacción 8:

- 20 Los compuestos de fórmula (I) donde Q representa Q_1 y R^3 representa CH_3 , CH_2CH_3 o $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ se pueden convertir en los compuestos de fórmula (I) donde Q representa Q_1 y R^3 representa hidrógeno mediante una rotura del éster ácida o básica de acuerdo con métodos conocidos [véase T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999, 154-155].

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir del modo aquí descrito o de un modo análogo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se ilustran en la siguiente tabla, sin limitar la invención a los mismos.

25



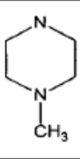

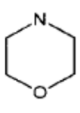

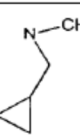

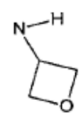
30


Tabla 1

Comp. nº	Estructura según la fórmula	G	Z	R1	R2 o R2a, R2b	Q	X	p
1	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Me	H	Q2	--	0
2	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q2	--	0
3	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Me	H	Q3	--	0
4	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q3	--	0
5	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Me	H, H	Q2	--	0
6	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H, H	Q2	--	0
7	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Me	H, H	Q3	--	0
8	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H, H	Q3	--	0
10	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Me	Me, H	Q2	--	0
11	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	Me, H	Q2	--	0
12	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Me	Me, H	Q3	--	0
13	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	Me, H	Q3	--	0
14	I-A	G35	3-Cl, 4-OMe	Me	H	Q2	--	0
15	I-A	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	H	Q2	--	0
16	I-A	G35	3-Cl, 4-OMe	Me	H	Q3	--	0
17	I-A	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	H	Q3	--	0
18	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Me	H, H	Q2	--	0
19	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	H, H	Q2	--	0
20	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Me	H, H	Q3	--	0
21	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	H, H	Q3	--	0
22	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Me	Me, H	Q2	--	0
23	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	Me, H	Q2	--	0
24	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Me	Me, H	Q3	--	0
25	I-B	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	Me, H	Q3	--	0
26	I-A	G35	3-F, 4-F	Me	H	Q2	--	0
27	I-A	G35	3-F, 4-F	Et	H	Q2	--	0
28	I-A	G35	3-F, 4-F	Me	H	Q3	--	0

29	I-A	G35	3-F, 4-F	Et	H	Q3	--	0
30	I-B	G35	3-F, 4-F	Me	H, H	Q2	--	0
31	I-B	G35	3-F, 4-F	Et	H, H	Q2	--	0
32	I-B	G35	3-F, 4-F	Me	H, H	Q3	--	0
33	I-B	G35	3-F, 4-F	Et	H, H	Q3	--	0
34	I-B	G35	3-F, 4-F	Me	Me, H	Q2	--	0
35	I-B	G35	3-F, 4-F	Et	Me, H	Q2	--	0
36	I-B	G35	3-F, 4-F	Me	Me, H	Q3	--	0
37	I-B	G35	3-F, 4-F	Et	Me, H	Q3	--	0
38	I-A	G5	3-Cl	Me	H	Q2	--	0
39	I-B	G5	3-Cl	Me	H, H	Q3	--	0
41	I-A	G5	3-Cl	OMe	H	Q2	--	0
42	I-A	G35	3-F, 4-Me	Me	SO ₂ Me	Q2	--	0
43	I-A	G35	3-F, 4-Me	SO ₂ Me	H	Q2	--	0
44	I-A	G35	3-F, 4-Me	CH ₂ SO ₂ Me	H	Q2	--	0
45	I-A	G35	3-Cl, 4-OMe	OMe	H	Q2	--	0
46	I-B	G5	3-Cl	Et	H,H	Q2	--	0
57	I-A	G35	3-F, 4-OMe	SO ₂ Me	H	Q3	--	0
69	I-A	G35	3-F, 4-OMe	SMe	H	Q3	--	0
71	I-A	G35	3-F,4-OMe	Me	SO ₂ Me	Q3	--	0
84	I-B	G36	--	Et	H, H	Q2		0
86	I-B	G35	3-OMe, 4-F	Et	H, H	Q3	--	0
89	I-B	G36	--	Et	H,H	Q3	-	0
90	I-B	G35	4-OCHF ₂	Et	H,H	Q3	-	0
93	I-B	G37	-	Et	H,H	Q3	-	0
96	I-B	G34	4-OEt	Et	H,H	Q3	-	0
98	I-B	G34	3-OEt	Et	H,H	Q2	-	0
99	I-B	G35	3-Cl, 4-F	Et	H,H	Q3	-	0

Tabla 2:

Comp.nº	Estructura según la fórmula	G	Z	R1	R2, O R2a, R2b	Q	R4
9	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H, H	Q14	NMe ₂
40	I-B	G5	3-Cl	Et	H, H	Q14	NMe ₂
47	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	
48	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	
49	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	
50	I-A	G35	3-F, 4-OMe	SO ₂ Me	H	Q14	NMe ₂
51	I-B	G35	3F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	
52	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	NHCHMe ₂
53	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	
54	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	
55	I-A	G35	3F, 4-OMe	Et	H	Q14	
56	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	NH(CH ₂) ₂ OH
58	I-A	G35	3-F, 4-OMe	SMe	H	Q14	NMe ₂
59	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	
60	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	NHEt
61	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	
62	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	NH ₂
63	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	NHEt
64	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	NH ₂
65	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	NHMe

66	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	NHMe
67	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	NH(CH ₂) ₂ OH
68	I-B	G35	3-F, 4-OMe	Et	H,H	Q14	
70	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Me	SO ₂ Me	Q14	NMe ₂
72	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Me	SMe	Q14	NMe ₂
76	I-A	G35	3-F, 4-OMe	cyclopropyl	H	Q14	NMe ₂
77	I-A	G27	4-OMe	Et	H	Q14	NMe ₂
78	I-B-1 (n=1)	G35	3-F, 4-OMe	H	-	Q14	NMe ₂
79	I-B-1 (n=1)	G35	3-F, 4-OMe	Me	-	Q14	NMe ₂
80	I-A	G27	2-OMe	Et	H	Q14	NMe ₂
81	I-A	G34	3-SO ₂ Me	Et	H	Q14	NMe ₂
82	I-A	G28	-	Et	H	Q14	NMe ₂
83	I-A	G27		Et	H	Q14	NMe ₂
85	I-A	G35	3-F, 4-OMe	Et	H	Q14	NMe ₂
87	I-A	G39	--	Et	H	Q14	NMe ₂
88	I-A	G37	--	Et	H	Q14	NMe ₂
91	I-A	G34	4-SO ₂ Me	Et	H	Q14	NMe ₂
92	I-A	G35	3-Cl, 4-OMe	Et	H	Q14	NMe ₂
94	I-A	G34	4-OMe	Et	H	Q14	NMe ₂
95	I-A	G34	4-OEt	Et	H	Q14	NMe ₂
97	I-A	G31	-	Et	H	Q14	NMe ₂

En las descripciones de los experimentos se utilizan las siguientes abreviaturas:

- 5 DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; h = hora; min = minuto; Rt = tiempo de retención; terc = terciario; THF = tetrahidrofurano; LiHMDS = litio bis(trimetilsilil)amida; TA = temperatura ambiente; DCM = diclorometano; DMAP = 4-(dimetilamino)-piridina; DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno; TMSCl = cloruro de trimetilsililo; BINAP = 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo; Et = etilo; dba = dibencilidenacetona; Boc = terc-butiloxicarbonilo; Bu = butilo; Tf = triflato.
- 10 Se utilizaron los siguientes métodos analíticos de HPLC/MS:

Método 1:

Columna: Agilent Zorbax Extend, 1,8 µm, 4,6 x 30 mm; detección: 254 nm (o 215 nm).

Fase móvil A: agua / 0,1% ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico.

Gradiente:

Tiempo en min	% A	% B	Caudal en ml/min
0,0	95,0	5,0	2,5
3,0	5,0	95,0	2,5
3,01	5,0	95,0	4,5
3,6	5,0	95,0	4,5
3,7	95,0	5,0	2,5
4,0	95,0	5,0	2,5

Ejemplo de síntesis nº 1: preparación de ácido 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (compuesto nº 1)*1a): 4-(2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo*

5 A una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 8 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadieron posteriormente ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (2,88 g, 16 mmol), trietilamina (2,22 ml, 16 mmol), Cu(OAc)₂ y tamiz molecular 4 Å en polvo. La mezcla de reacción se agitó durante 120 horas a 23°C. Después se añadió THF (75 ml) y la solución se filtró sobre Celite® para retirar los sólidos. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (1,67 g, 64%) en forma de un sólido blanco (pureza 65% de acuerdo con ¹H NMR), que se utilizó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. A una suspensión de 4-(2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (1,50 g, pureza 65%, 4,66 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron posteriormente acetilacetato férrico (350 mg, 0,99 mmol), 1-metil-2-pirrolidona (750 µl, 7,33 mmol) y bromuro de metil-magnesio (3,5 ml, 4,90 mmol, solución 1,4M en tolueno:THF = 3 : 1) y la mezcla de reacción se agitó durante 66 horas a 23°C. Luego se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (705 mg, 77%) en forma de un sólido blanco (705 mg, 77%).

15 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,5, 52,3, 102,0, 117,8, 122,9, 127,5, 128,6, 131,1, 140,7, 151,3, 154,2, 166,2, 166,2.

1b): 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo

25 A una suspensión de 4-(2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (150 mg, 0,50 mmol) y Cs₂CO₃ (492 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,5 ml) se le añadió, bajo atmósfera de argón, complejo de ácido 3-fluor-4-metoxifenil-borónico (110 mg, 0,65 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (45 mg, 0,06 mmol, 1 : 1). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1,5 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (143 mg, 73%) en forma de un sólido incoloro.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 52,1, 56,0, 102,3, 113,5, 114,4, 114,6, 117,0, 122,3, 124,1, 124,2, 126,8, 127,8, 130,4, 131,0, 131,1, 141,2, 148,6, 148,7, 150,2, 150,7, 152,6, 155,9, 156,0, 160,0, 165,6.

30 LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 392,2, R_t = 4,25 min.

1c): Ácido 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico

35 A una suspensión de 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (138 mg, 0,35 mmol) en metanol (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió NaOH 1N (0,71 ml, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 80°C. La solución se filtró y el filtrado se neutralizó por adición de HCl 1N (0,71 ml, 0,71 mmol). El precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 5 ml) y metanol (3 x 2 ml). Los cristales incoloros obtenidos se secaron bajo vacío para obtener ácido 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (99 mg; 75%).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 56,0, 102,2, 113,5, 114,5, 114,6, 114,6, 117,0, 122,4, 124,1, 127,9, 128,2, 130,5, 131,0, 131,1, 140,9, 148,6, 148,7, 150,2, 150,5, 152,6, 155,9, 156,0, 160,0, 166,7.

Ejemplo de síntesis nº 2: preparación de: ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (compuesto nº 14)*2a): 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo*

45 A una suspensión de 4-(2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (150 mg, 0,50 mmol) y Cs₂CO₃ (570 mg, 1,75 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,6 ml) se le añadió, bajo atmósfera de argón, complejo de ácido 3-cloro-4-metoxifenil-borónico (120 mg, 0,64 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (45 mg, 0,06 mmol, 1 : 1). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (162 mg, 68%) en forma de un sólido blanco.

50 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21,8, 52,2, 56,2, 102,1, 111,6, 117,2, 122,5, 126,4, 127,67, 127,72, 130,0, 130,9, 132,2, 141,6, 151,3, 156,3, 157,3, 160,1, 166,4.

2b): Ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico

A una suspensión de 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (140 mg, 0,34 mmol) en metanol (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió NaOH 1N (0,70 ml, 0,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 80°C. La solución se filtró y el filtrado se neutralizó por adición de

HCl 1N (0,70 ml, 0,70 mmol). El precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 2 ml) y metanol (2 x 0,5 ml). Los cristales incoloros obtenidos se secaron bajo vacío para obtener ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (120 mg; 89%). P.f. 265°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 56,2, 102,2, 112,6, 117,0, 121,1, 122,4, 127,6, 127,9, 128,2, 128,7, 130,5, 131,4, 140,8, 150,5, 155,7, 155,8, 159,9, 166,7.

Ejemplo de síntesis nº 3: preparación de ácido 4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (compuesto nº 26)

3a): 4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo

A una suspensión de 4-(2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (150 mg, 0,50 mmol) y Cs₂CO₃ (492 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano seco (1,6 ml) se le añadió, bajo atmósfera de argón, complejo de ácido 3,4-difluorofenil-borónico (103 mg, 0,65 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (45 mg, 0,06 mmol, 1 : 1). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (85 mg, 45%) en forma de un sólido blanco.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 380,2, R_t = 4,4 min.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21,8, 52,3, 102,1, 117,0, 117,1, 117,2, 117,6, 122,7, 124,2, 124,3, 124,3, 124,3, 127,0, 128,0, 131,0, 135,8, 135,9, 141,5, 149,2, 149,3, 150,4, 150,5, 151,2, 151,6, 151,7, 152,9, 153,0, 156,6, 160,3, 166,4.

3b): Ácido 4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico

A una suspensión de 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (85 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió NaOH 1N (0,44 ml, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 80°C. La solución se filtró y el filtrado se neutralizó por adición de HCl 1N (0,44 ml, 0,44 mmol). El precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 5 ml) y metanol (3 x 2 ml). Los cristales incoloros obtenidos se secaron bajo vacío para obtener ácido 4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (72 mg, 90%).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 21,4, 102,2, 116,0, 116,2, 117,4, 117,7, 122,4, 122,5, 124,4, 124,4, 128,3, 128,3, 128,5, 130,4, 130,5, 135,6, 135,6, 135,7, 140,7, 148,2, 148,3, 149,3, 149,4, 150,3, 150,6, 150,8, 151,8, 151,9, 154,9, 154,9, 160,0, 166,6.

Ejemplo de síntesis nº 4: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 9)

4a): (3-yodofenoxi)acetato de etilo

A una solución de 3-yodofenol (2,00 g, 9 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió K₂CO₃ anhidro (1,88 g, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos. Después se añadió bromoacetato de etilo (1,5 ml, 13,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50-60°C durante 12 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaOH al 5% (20 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener (3-yodofenoxi)acetato de etilo (2,60 g, 94%) en forma de un sólido amarillo.

4b): ácido (3-yodofenoxi)acético

A una solución agitada de (3-yodofenoxi)acetato de etilo (2,00 g, 6,5 mmol) en THF:MeOH:H₂O (2:1:1, 100 ml) se le añadió LiOH·H₂O (0,54 g, 12,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con HCl 2N y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido (3-yodofenoxi)acético (1,50 g, 83%) en forma de un sólido de color hueso.

4c): 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetil-acetamida

A una solución agitada de ácido (3-yodofenoxi)acético (1,50 g, 5,3 mmol) y cantidades catalíticas de DMF (2-3 gotas) en diclorometano (10 ml) se le añadió gota a gota a 0°C cloruro de oxalilo (1,39 ml, 15,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de diclorometano (10 ml) y trietilamina (4,51 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después se añadió gota a gota una disolución de dimetilamina 2M (8,09 ml, 15,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 12 horas a TA. La reacción se interrumpió mediante adición de agua (50 ml) y el producto crudo se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada

de NH₄Cl (20 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(3-yodo-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida pura (600 mg, 37%) en forma de un aceite marrón. R_f = 0,3 (acetato de etilo/hexano 50/50).

5

4d): 3-fluor-4-metoxibenzamidina

Una solución de LiHMDS 1M en THF (132 ml, 0,132 mmol) se añadió a dietil éter (100 ml) a 0°C y se agitó durante 30 minutos. Después se añadió una solución de 3-fluor-4-metoxibenzonitrilo (10 g, 66,22 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 0°C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 5N a 0°C y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa acuosa se basificó con una disolución acuosa de NaOH al 20% (p/v) hasta pH 10. El producto se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener 3-fluor-4-metoxibenzamidina pura (10 g, 90%) en forma de un sólido marrón. R_f = 0,1 (metanol/diclorometano 10/90).

10

15 4e): 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de trifluoruro de boro-eterato de dietilo (30 ml) en 50 ml de dietil éter se le añadió gota a gota epiclorhidrina (20 ml) mientras la temperatura interna se mantuvo por debajo de 40°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas bajo reflujo. La solución se enfrió a TA y se formó un precipitado blanco. El sobrenadante se extrajo con una jeringa y el residuo restante se lavó con dietil éter. El producto obtenido se secó bajo presión reducida para obtener 26,6 g de BF₄OEt₃, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. A una solución de 2-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo (11,08 g, 0,0705 mol) en diclorometano (50 ml) se le añadió lentamente BF₄OEt₃ (26,6 g, 0,1410 mol) en diclorometano (100 ml), y la mezcla se agitó durante 16 horas a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una disolución acuosa saturada de K₂CO₃ (30 ml). El producto crudo se extrajo con diclorometano (200 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxilato de etilo (10 g, 76%) en forma de un líquido incoloro. R_f = 0,4 (acetato de etilo/hexano 50/50).

20

25

4f): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol

A una solución de 3-fluor-4-metoxibenzamidina (6 g, 35,7 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxilato de etilo (9,9 g, 53,5 mmol) a TA y al mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó bajo presión reducida para obtener el 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol deseado (10% metanol/diclorometano (5 g, 53,64%) en forma de un sólido marrón. R_f = 0,4 (metanol/diclorometano 10/90).

30

35 4g): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il éster de ácido trifluorometanosulfónico

A una suspensión de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (4 g, 15,3 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió trietilamina (3,2 ml, 22 mmol) a 0°C, seguida por la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (3 ml, 16,8 mmol) a lo largo de un período de 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó después mediante cromatografía flash para obtener 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il éster de ácido trifluorometanosulfónico (3,75 g, 62,5%) en forma de un sólido blanco. R_f = 0,6 (metanol/diclorometano 10/90).

40

45 4h): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il éster de ácido trifluorometanosulfónico (5 g, 12,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió DMAP (0,310 g, 2,5 mmol) seguido por la adición de Boc-anhídrido (3,8 ml, 19,05 mmol) y DIPEA (2,3 ml, 14,4 mmol) a TA y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó después mediante cromatografía flash para obtener terc-butil éster de ácido 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (4 g, 67%) en forma de un sólido blanco. R_f = 0,6 (acetato de etilo/hexano 30/70).

50

4i): 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de terc-butil éster de ácido 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-trifluorometanosulfoniloxi-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (3,0 g, 6,1 mmol) en 1,4-dioxano seco (12 ml) se le añadió, bajo atmósfera de argón, PdCl₂(dppf) (0,997 g, 1,22 mmol). Después se añadió gota a gota una solución de dietil-

55

zinc 1M en hexano (6,72 ml, 6,72 mmol) a lo largo de un período de 10 minutos y se agitó durante otros 5 minutos a TA. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener terc-butil éster de ácido 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (1,9 g, 73%) en forma de un sólido de color hueso. R_f = 0,5 (acetato de etilo/diclorometano 30/70).

4j) *4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina*

A una solución de terc-butil éster de ácido 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxílico (4 g, 10,7 mmol) en diclorometano (135 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (27 ml) a 0°C y después se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (150 ml) y se añadió Amberlyst-A-21 (10 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de sinterizado y el filtrado se concentró y se secó bajo presión reducida para obtener la 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina deseada (2,9 g, 100%) en forma de un sólido marrón. R_f = 0,4 (metanol/diclorometano 5/95).

4k): *2-{3-[4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]fenoxi}-N,N-dimetilacetamida*

A una solución agitada de 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,1 g, 0,36 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron K₃PO₄ (0,155 g, 0,73 mmol), 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetilacetamida (0,167 g, 0,54 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,021 g, 0,146 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió Cul (0,014 g, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró sobre Celite®. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-{3-[4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]fenoxi}-N,N-dimetilacetamida (0,1 g, 61%) en forma de un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,24-1,27 (3H), 2,60-2,65 (2H), 2,84 (3H), 3,01 (3H), 3,12-3,17 (2H), 3,91 (3H), 4,10-4,15 (2H), 6,63-6,66 (1 H), 7,26-7,35 (2H), 7,51-7,60 (1H), 7,60 (1H), 8,05-8,09 (1H), 8,16-8,19 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 5: preparación de compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (1:1) (compuesto nº 4)

5a): *2,4-dicloropirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo*

A una solución agitada de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,2 g, 1,06 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron posteriormente DMAP (0,026 g, 0,21 mmol), Boc-anhídrido (3,5 ml, 1,6 mmol) y DIPEA (0,22 ml, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 68,6%) en forma de un sólido blanco. R_f = 0,7 (acetato de etilo/hexano 20/80).

5b): *2-cloro-4-etilpirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo*

A una solución agitada de 2,4-dicloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,48 mmol) en 1,4-dioxano seco (7 ml) se le añadió, bajo atmósfera de argón, PdCl₂(dppf) (0,568 g, 0,696 mmol). Después se añadió gota a gota una solución de dietil-zinc 1M en hexano (3,48 ml, 3,48 mmol) a lo largo de un período de 10 minutos a TA. La reacción se interrumpió mediante adición de agua helada. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-cloro-4-etil-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (0,2 g, 20%) en forma de un sólido de color hueso. R_f = 0,5 (acetato de etilo/diclorometano 2/98).

5c): *4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)pirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 2-cloro-4-etilpirrol[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 24,91 mmol) y ácido 3-fluor-4-metoxifenil-borónico (6,35 g, 37,36 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y agua (150 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, K₂CO₃ (6,87 g, 49,82 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (3,49 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 90°C. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (500 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y después con salmuera (150 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-

etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (6,0 g, 65,2%) en forma de un sólido de color hueso. $R_f = 0,5$ (acetato de etilo/diclorometano 2/98).

5d): 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5 A una solución de 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 13,47 mmol) en diclorometano (135 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (27 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida. Después, el residuo concentrado se diluyó con diclorometano (150 ml) y se añadió Amberlyst-A-21 (10 g), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de sinterizado y el filtrado se concentró y se secó bajo presión reducida para obtener la 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina deseada (3,5 g, 95,8%) en forma de un sólido de color hueso.

5e): 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo

15 A una solución agitada de 4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,2 g, 0,738 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadieron K_3PO_4 (0,312 g, 1,47 mmol), 4-yodofenilacetato de terc-butilo (0,352 g, 1,1 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,042 g, 0,295 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió Cul (0,028 g, 0,147 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 90°C. Una vez completa, se dejó que la mezcla de reacción volviera a temperatura ambiente y se filtró sobre Celite®, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener {4-[4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]fenil}-acetato de terc-butilo (0,25 g, 73,5%) en forma de un sólido de color hueso.

20 1H-NMR (400 MHz; DMSO- d_6 , δ ppm): 1,39-1,44 (12H), 3,07-3,14 (2H, 3,68 (2H), 3,90 (2H), 6,94-6,96 (1H), 7,27-7,32 (1H), 7,48-7,51 (2H), 7,89-7,91 (2H), 7,95-7,97 (1H), 8,13-8,17 (1H), 8,24-8,27 (1H).

25 *5f) Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (1 : 1)*

30 A una solución de {4-[4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,6-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]fenil}acetato de terc-butilo (0,25 g, 0,539 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,65 g, 5,39 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante lavado reiterado con dietil éter para obtener el compuesto puro de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (0,230 g, 82%. $R_f = 0,1$, 10% metanol/diclorometano) en forma de un sólido blanco pegajoso.

35 1H-NMR (400 MHz; DMSO- d_6 , δ ppm): 1,39-1,44 (3H), 3,08-3,14 (2H), 3,70 (2H), 3,91 (3H), 6,95-6,97 (1H), 7,28-7,33 (1H), 7,49-7,52 (2H), 7,88-7,91 (2H), 7,95-7,97 (1H), 8,13-8,17 (1H), 8,23-8,26 (1H), 11,80-12,83 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 6: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (compuesto nº 20)

6a): (Z)-1-(1-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-ilideno)etil)urea

40 A una suspensión de 3-acetildihidrofuran-2-ona (15,0 g, 117 mmol) y urea (15,0 g, 250 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió HCl acuoso concentrado (0,15 ml, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos bajo reflujo. La suspensión se enfrió a TA y se diluyó con agua (60 ml). Los cristales formados se filtraron y se lavaron con agua (3 x 10 ml) y etanol (3 x 5 ml) y se secaron bajo vacío para obtener (Z)-1-(1-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-ilideno)etil)urea (12,80 g, 64%) en forma de un sólido blanco.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 18,6, 25,2, 65,1, 96,6, 150,1, 154,3, 172,1.

45 *6b): 5-(2-hidroxietil)-6-metilpirimidin-2,4-diol*

50 A una suspensión de (Z)-1-(1-(2-oxodihidrofuran-3(2H)-ilideno)etil)urea (12,8 g, 75,22 mmol) en metanol (65 ml) se le añadió metilato de sodio (5,4 ml, 99,96 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas bajo reflujo. La suspensión se enfrió a TA y la reacción se interrumpió mediante adición de agua (10 ml). La mezcla se neutralizó mediante adición de ácido acético y los cristales formados se filtraron, se lavaron con agua (4 x 10 ml) y metanol (3 x 10 ml) y se secaron bajo vacío para obtener 5-(2-hidroxietil)-6-metilpirimidina-2,4-diol (8,08 g 63%) en forma de un sólido blanco.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 16,2, 28,0, 59,7, 105,9, 148,8, 150,8, 164,4.

6c): 2,4-dicloro-5-(2-cloroetil)-6-metilpirimidina

5 A una suspensión de 5-(2-hidroxietil)-6-metilpirimidina-2,4-diol (2,0 g, 11,75 mmol) en tricloruro de fosforilo (20 ml, 21 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilanilina (2,5 ml, 19,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo reflujo. La solución marrón se enfrió a TA y después se transfirió a hielo (300 g). Treinta minutos después, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó para obtener 2,4-dicloro-5-(2-cloroetil)-6-metilpirimidina (71% 1,88 g) como un sólido ligeramente amarillo.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 22,5, 30,9, 41,6, 127,6, 156,3, 161,5, 172,1.

6d): 2-(4-(2-cloro-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo

10 A una suspensión de 2,4-dicloro-5-(2-cloroetil)-6-metilpirimidina (2,11 g, 9,37 mmol) y 2-(4-aminofenil)acetato de etilo (1,68 g, 9,37 mmol) en DMF seco se le añadieron NaHCO₃ (2,36 g, 28,12 mmol) y NaI (1,40 g, 9,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 130°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (30 ml). El precipitado amarillo se filtró, se lavó con agua (2 x 5 ml) y dietil éter (2 x 5 ml), y se secó para obtener 2-(4-(2-cloro-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (1,37 g, 44%) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 332,2, R_t = 3,7 min.

15 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,2, 20,6, 22,2, 40,7, 49,3, 60,8, 117,7, 118,5, 129,2, 129,8, 138,8, 158,8, 159,1, 165,5, 171,5.

6e): 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)-acetato de etilo

20 A una suspensión de ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (185 mg, 0,99 mmol) y 2-(4-(2-cloro-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (311 mg, 0,94 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (84 mg, 0,10 mmol, 1:1) y Cs₂CO₃ (934 mg, 2,87 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (225 mg, 55%) en forma de un sólido incoloro.

25 LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 438,2, R_t = 3,65 min.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,2, 20,9, 22,8, 40,8, 48,6, 56,2, 60,8, 111,4, 116,6, 118,0, 122,3, 127,8, 128,0, 129,6, 130,0, 131,8, 140,0, 156,5, 157,6, 161,5, 164,5, 171,7.

6f): Ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético

30 A una suspensión de 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (159 mg, 0,36 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió NaOH acuoso 1M (1,16 ml, 1,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 95°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA, se añadió HCl acuoso 1M (1,16 mmol) y la solución clara se redujo a 2 ml bajo presión reducida. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y metanol (1 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético deseado (150 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro. P.f. 213-215°C.

35 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 20,7, 22,1, 40,0, 48,3, 56,2, 112,4, 117,4, 117,5, 120,9, 127,5, 128,5, 128,6, 129,6, 131,4, 139,4, 155,9, 157,3, 159,8, 164,0, 172,8.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 410,2, R_t = 3,3 min.

40 **Ejemplo de síntesis nº 7: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (compuesto nº 7)**

7a) 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)-acetato de etilo

45 A una suspensión de ácido 3-fluor-4-metoxifenilborónico (177 mg, 0,95 mmol) y 2-(4-(2-cloro-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (300 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (81 mg, 0,10 mmol, 1:1) y Cs₂CO₃ (896 mg, 2,75 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (252 mg, 66%) en forma de un sólido incoloro.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 422,3, R_t = 3,5 min.

50 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,2, 20,8, 22,8, 40,8, 48,7, 56,2, 60,8, 112,6, 112,6, 115,7, 115,9, 116,6, 118,0, 124,4, 124,4, 128,1, 129,7, 131,4, 139,9, 149,3, 149,4, 151,0, 153,4, 157,4, 161,6, 161,6, 164,5, 171,7.

7b) Ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético

5 A una suspensión de 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (150 mg, 0,36 mmol) en MeOH (4 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió NaOH acuoso 1M (1,14 ml, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 95°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA se añadió HCl acuoso 1M (1,14 mmol) y la solución amarilla clara se redujo a 2 ml bajo presión reducida. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético deseado (124 mg, 87%) en forma de un sólido ligeramente amarillo. P.f. 180-183°C.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 19,9, 21,9, 40,0, 48,7, 56,1, 113,4, 114,5, 114,7, 117,8, 117,9, 124,3, 129,1, 129,7, 139,0, 149,1, 149,2, 150,0, 152,4, 155,8, 159,7, 163,9, 172,8.

10 LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 394,2, R_t = 3,15 min.

Ejemplo de síntesis nº 8: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (compuesto nº 16)

8a): 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)- acetato de etilo

15 A una solución clara de 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (1,67 g, 3,81 mmol) en tolueno seco (12 ml) se añadió, bajo atmósfera de argón, MnO₂ (1,66 g, 19,07 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 horas a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de etilo (132 mg, 8%) en forma de un sólido incoloro.

20 ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,2, 21,6, 40,9, 56,2, 61,0, 101,2, 111,6, 116,9, 122,5, 123,6, 127,4, 127,8, 130,0, 130,2, 132,2, 132,6, 136,7, 151,0, 156,3, 156,9, 159,8, 171,3.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 436,2, R_t = 4,2 min.

8b) Ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético

25 A una suspensión de 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de etilo (159 mg, 0,37 mmol) en MeOH (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió NaOH acuoso 1M (1,17 ml, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 95°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA se añadió HCl acuoso 1M (1,17 mmol) y la solución clara se redujo a 3 ml bajo presión reducida. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y metanol 2 x 3 ml) y se secó bajo vacío para obtener el ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético deseado (110 mg, 73%) en forma de un sólido incoloro. P.F. 220-223°C.

30 ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 21,4, 40,0, 56,2, 101,2, 112,6, 116,7, 121,1, 123,0, 127,5, 128,5, 128,6, 130,3, 131,6, 133,4, 135,9, 150,2, 155,5, 155,7, 159,6, 172,6.

LC-MS (método 1): m/z: [M+H]⁺ = 408,2, R_t = 3,95 min.

Ejemplo de síntesis nº 9: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (compuesto nº 21)

35 *9a): 3-propionildihidrofuran-2(3H)-ona*

40 A una solución de LDA 1,8 M (80 ml, 144 mmol) en THF/heptano/etilbenceno se le añadió γ-butirolactona (5,0 g, 58,08 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y después se añadió cloruro de propionilo (5,3 ml, 61,0 mmol) a -70°C. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos a -78°C y se dejó que se calentara a TA. La reacción se interrumpió mediante adición de HCl acuoso 2M (200 ml) y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 3-propionildihidrofuran-2(3H)-ona (3,23 g, 39%) en forma de un aceite amarillo.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,4, 24,0, 35,6, 52,0, 67,5, 172,8, 203,0.

45 *9b): (6-etil-5-(2-hidroxietyl)pirimidina-2,4-diol*

50 A una suspensión de urea (2 g, 33,4 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron posteriormente TMSCl (20,6 mmol, 15 ml) y 3-propionildihidrofuran-2(3H)-ona (2,5 g, 17,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a TA. Después se añadió NaOH acuoso 2M (33,4 mmol, 16,7 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 90°C. La mezcla de reacción se acidificó mediante adición de HCl acuoso concentrado y se saturó mediante adición de NaCl, y el producto crudo se extrajo con THF (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se suspendió en dietil éter. El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 1 ml) y se secó en vacío para obtener (6-etil-5-(2-hidroxietyl)pirimidina-2,4-diol (1,2 g, 39%) en forma de un sólido incoloro.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,9, 23,0, 27,8, 59,9, 105,1, 151,1, 153,7, 145,8.

9c): 2,4-dicloro-5-(2-cloroetil)-6-etilpirimidina

- 5 A una suspensión de (6-etil-5-(2-hidroxiethyl)pirimidina-2,4-diol (1,2 g, 6,5 mmol) en tricloruro de fosforilo (12 ml, 128 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilanilina (11,8 mmol, 1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se transfirió a hielo (300 g). Diez minutos después, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó para obtener 2,4-dicloro-5-(2-cloroetil)-6-etilpirimidina (68% 1,07 g) en forma de un sólido ligeramente marrón.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,7, 27,5, 30,5, 41,8, 127,0, 156,7, 161,6, 175,8.

9d): 2-(4-(2-cloro-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo

- 10 A una suspensión de 2,4-dicloro-5-(2-cloroetil)-6-etilpirimidina (1,50 g, 6,26 mmol) y 2-(4-aminofenil)acetato de etilo (1,10 g, 6,13 mmol) en DMF seco (5 ml) se le añadieron NaHCO_3 (1,60 g, 19,05 mmol) y NaI (1,00 g, 6,67 mmol), y la mezcla se agitó durante 40 minutos a 130°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió agua (50 ml) El producto crudo se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-cloro-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (1,22 g, 56%) en forma de un sólido blanco.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 11,5, 14,0, 21,3, 26,8, 49,3, 60,2, 118,2, 118,4, 129,1, 129,6, 138,6, 157,5, 163,3, 165,2, 171,1.

9e): 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)-acetato de etilo

- 20 A una suspensión de ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (186 mg, 1,0 mmol) y 2-(4-(2-cloro-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (300 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (74 mg, 0,09 mmol, 1:1) y Cs_2CO_3 (883 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (261 mg, 66%) en forma de un sólido amarillo.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 12,1, 14,2, 22,6, 27,7, 40,8, 48,8, 56,2, 60,8, 111,5, 115,8, 118,1, 122,3, 127,9, 129,7, 130,1, 140,0, 156,5, 161,5, 164,7, 171,7.

9f): Ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético

- 30 A una suspensión de 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (244 mg, 0,54 mmol) en MeOH (4 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió NaOH acuoso 1M (0,92 ml, 0,92 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 80°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA, se añadió HCl acuoso 1M (0,92 mmol). El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 1 ml) y dietil éter (3x1 ml) y se secó bajo vacío para obtener el ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético deseado (217 mg, 95%) en forma de un sólido ligeramente amarillo. P.f. 205-210°C.

^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,9, 21,5, 25,7, 40,0, 49,4, 56,4, 112,7, 117,7, 118,7, 121,1, 128,4, 129,2, 129,8, 138,4, 156,8, 159,3, 164,1, 172,7.

Ejemplo de síntesis nº 10: preparación de ácido 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (compuesto nº 8)

- 40 10a): 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)-acetato de etilo

- 45 A una suspensión de ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (170 mg, 1,0 mmol) y 2-(4-(2-cloro-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (300 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano seco (2 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano 1 : 1 (74 mg, 0,09 mmol, 1:1) y Cs_2CO_3 (883 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida para obtener 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (265 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo.

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 12,0, 14,2, 22,6, 26,9, 27,7, 40,8, 48,8, 56,2, 60,8, 112,6, 112,7, 115,7, 115,8, 115,9, 118,0, 124,4, 128,0, 129,7, 140,0, 149,3, 149,4, 151,0, 153,4, 161,7, 162,2, 164,7, 171,8.

- 50 10b): Ácido 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético

A una suspensión de 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de etilo (247 mg, 0,57 mmol) en MeOH (4 ml) y 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió NaOH acuoso 1M (0,68 ml, 0,68 mmol), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 80°C. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA, se añadió HCl

acuoso 1M (0,68 mmol). El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 1 ml) y dietil éter (3 x 1 ml) y se secó bajo vacío para obtener el ácido 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrol-2-yl)fenil)acético deseado (214 mg, 93%) en forma de un sólido ligeramente amarillo. P.F. 190-196°C

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,9, 21,3, 24,7, 40,0, 50,1, 56,3, 113,7, 115,6, 118,2, 119,3, 125,6, 129,9, 137,8, 149,8, 152,3, 159,1, 164,0, 172,6.

Ejemplo de síntesis nº 11: preparación de ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoico (compuesto nº 38)

11a): 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoato de metilo

10 A una suspensión de 4-(2-cloro-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoato de etilo (228 mg, 0,75 mmol) y tributil-(5-clorotiofen-2-il)estannano (205 mg, 0,50 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió, bajo atmósfera de argón, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano 1:1 (18 mg, 0,025 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 150°C. La reacción se extinguió mediante adición de agua (30 ml) y el producto crudo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se redujo bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoato de metilo (50 mg, 26%) en forma de un sólido amarillo.

11b): Ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoico

20 A una suspensión de 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió NaOH 1M (0,26 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 80°C. La solución se filtró y el filtrado se neutralizó mediante adición de HCl 1M (0,26 ml, 0,26 mmol). El precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 5 ml) y metanol (3 x 2 ml). Los cristales incoloros obtenidos se secaron bajo vacío para obtener ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-7H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)benzoico (34 mg, 71%) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 21,2, 102,6, 117,3, 122,3, 126,9, 128,2, 128,2, 128,3, 130,5, 130,9, 140,7, 142,6, 149,9, 153,1, 160,2, 166,6.

Ejemplo de síntesis nº 12: preparación de compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-5H-pirrol-2-yl)pirimidin-7-il)fenil)acético (1 : 1) (compuesto nº 39)

12a): 5-clorotiofen-2-carboxilato de etilo

30 A una solución agitada de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (15 g, 0,0925 mol) en etanol (300 ml) se le añadió H_2SO_4 (15 ml) a TA. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y la masa concentrada se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), con una disolución NaHCO_3 (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener 5-clorotiofen-2-carboxilato de etilo (14 g, 80%) en forma de un líquido incoloro.

35 *12b): 5-clorotiofen-2-carboximidamida*

40 A una solución de NH_4Cl (14,2 g, 0,263 mol) en tolueno (150 ml) se le añadió trimetilaluminio (130 ml, 0,263 mol) a 0°C durante 1 hora. Después se añadió lentamente una solución de 5-clorotiofen-2-carboxilato de etilo (10 g, 0,0526 mol) en tolueno (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió mediante la adición gota a gota de MeOH y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (150 ml), se acidificó con HCl acuoso 5N a pH 2 y se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa acuosa se separó y se basificó con una disolución acuosa de NaOH al 20% (p/v) hasta pH 10. El producto crudo se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con una disolución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 5-clorotiofen-2-carboximidamida (7,8 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

12c): 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol

50 A una solución de 5-clorotiofen-2-carboximidamida (3,5 g, 0,022 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxilato de etilo (6 g, 0,0324 mol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó bajo vacío para obtener 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (2,9 g, 52%) en forma de un sólido.

12d): Trifluorometanosulfonato de 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilo

A una suspensión de 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (2,9 g, 0,0115 mol) y trietilamina (2,4 ml, 0,017 mol) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota, a 0°C, anhídrido

trifluorometanosulfónico (3 ml, 0,017 mmol) a lo largo de un período de 10 minutos. Después se dejó que la mezcla se calentara a TA y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener trifluorometanosulfonato de 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilo (3,4 g, 0,009 mol).

12e): 2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de trifluorometanosulfonato de 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilo (2,9 g, 7,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, trimetilboroxina (2,64 ml, 18,9 mmol) y K₂CO₃ (1,56 g, 11,0 mmol). A través de la mezcla de reacción se burbujeó argón durante 10 minutos. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,78 g, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con diclorometano (2 x 50 ml) y se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,4 g, 5,5 mmol).

12f): Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1)

A una solución agitada de 2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 eq.) en tolueno (1,5 ml) se le añadieron NaO^tBu (1,6 eq.), 2-(4-bromofenil)acetato de terc-butilo (1,5 eq.) y BINAP (0,04 eq.). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y se añadió Pd₂dba₃ (0,02 eq.), y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. Después de completar este período, la mezcla de reacción se concentró y se vertió en DMF (2 ml). Los compuestos inorgánicos se filtraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparatoria utilizando el método de amoníaco acuoso para obtener 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. A una solución de 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo en CH₂Cl₂ a 0°C se le añadió TFA (~12 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Después de completar este período, los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se secó por completo en vacío a lo largo de un período de 14 horas para obtener el compuesto deseado de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)-acético (1:1) en forma de un sólido.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 2,28 (3H), 3,10-3,12 (2H), 3,40 (1H), 3,56 (2H), 4,11-4,14 (2H), 7,16-7,17 (1H), 7,31-7,33 (2H), 7,68-7,69 (1H), 7,83-7,84 (2H), 11,40-12,48 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 13: preparación de un compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1) (compuesto nº 12)

13a): 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propanoato de etilo

A una solución agitada de 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)acetato de etilo (10 g, 37,2 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (250 ml) se le añadió gota a gota a -78°C, bajo atmósfera de nitrógeno, LiHMDS 2M (37,1 ml, 37,5 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78°C y después se dejó que se calentara a 0°C y se agitó durante 1 hora. Luego se añadió gota a gota yodometano (4,7 ml, 75,0 mmol, 2 eq.) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. La reacción se interrumpió por la adición de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y agua (250 ml). El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propanoato de etilo puro (9,0 g, 85,5%) en forma de un líquido marrón amarillento.

13b): 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propan-1-ol

A una solución agitada de 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propanoato de etilo (11,6 g, 40 mmol, 1 eq.) en THF seco (250 ml) se le añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, DIBAL-H (25% en tolueno, 70 ml, 121 mmol, 3 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. La reacción se interrumpió mediante adición de HCl acuoso 1N a 0°C y agua (300 ml), y el producto crudo se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propan-1-ol puro (0,08 g, 44%) en forma de un sólido de color hueso.

13c): 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propanal

A una solución agitada de 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propan-1-ol (4,6 g, 19 mmol, 1 eq.) en DCM (500 ml) se le añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (16,1 g, 38 mmol, 2 eq.) por porciones a 0°C.

La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propanal puro (4,3 g, 94,2%) en forma de un sólido blanco.

5 **13d): 2,4-dicloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

A una solución agitada de 2-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)propanal (4,3 g, 17,9 mmol, 1 eq.) en THF (120 ml) y AcOH (12 ml) se le añadió (2,4-dimetoxifenil)metanoamina (6,0 g, 35,8 mmol, 2 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (18,9 g, 89,5 mmol, 5 eq.) y la mezcla se agitó durante 12 horas a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se retiró bajo presión reducida.

10 Luego se añadió agua al residuo y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante trituración para obtener 2,4-dicloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina pura.

13e): 2,4-dicloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 A una solución agitada de 2,4-dicloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 2,83 mmol, 1 eq.) en diclorometano (28 ml) se le añadió TFA y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción completa se evaporó bajo presión reducida para obtener 2,4-dicloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina cruda, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

20 **13f): 2-dicloro-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo**

A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,8 g, 2,53 mmol, 1 eq.) en DCM (30 ml) se le añadió DMAP (0,061 g, 0,5 mmol, 0,2 eq.) seguido por la adición de Boc-anhídrido (1,16 ml, 5,06 mmol, 2,0 eq.) y DIPEA (2,23 ml, 12,6 mmol, 5,0 eq.) a TA y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo.

25 La masa de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó después mediante cromatografía flash para obtener 2,4-dicloro-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

13g): 2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 6,6 mmol, 1 eq.) en THF seco (66 ml), bajo atmósfera de argón a TA, se le añadió Fe(acac)₃ (0,23 g, 0,66 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó y se relleno de nuevo con argón (4-5 veces) y después se añadió bromuro de metil-magnesio (3M en THF, 5,5 ml, 16,5 mmol, 2,5 eq.) gota a gota a lo largo de 5 minutos a -

30 78°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a -78°C, diluida con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y después con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó después mediante cromatografía en columna para obtener 2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 65%) en forma de un sólido de color hueso.

1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆): 1,20-1,22 (3H), 1,49 (9H), 2,32 (3H), 3,36-3,41 (1H), 3,53-3,58 (1H), 4,06-4,11 (1H).

40 **13h): 2-cloro-4,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

A una solución de 2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo (0,38 g, 1,4 mmol) en diclorometano (13 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0°C y la mezcla se agitó después a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después, la masa concentrada se diluyó con EtOH (15 ml) y se añadió Amberlyst-A-21 (2 g), y la mezcla de reacción se agitó a

45 TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de sinterizado y el filtrado se concentró y se secó bajo presión reducida para obtener la 2-cloro-4,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina deseada (0,22 g, 92%) en forma de un sólido de color hueso.

13i): 2-(4-(2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo

A una solución agitada de 2-cloro-4,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 5,46 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (22 ml) se le añadieron K₃PO₄ (2,31 g, 10,92 mmol, 2,0 eq.), (4-yodofenil)acetato de terc-butilo (2,6 g, 8,19 mmol, 1,5 eq.) y trans N,N'-dimetil-ciclohexa-1,2-diamina (0,54 g, 3,82 mmol, 0,7 eq.). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió Cul (0,41 g, 2,18 mmol, 0,4 eq.) y la mezcla se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez completado este período, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100

55 ml), se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo,

que se purificó después mediante cromatografía en columna para obtener 2-(4-(2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (0,9 g, 42,6%) en forma de un sólido blanco.

13i): 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo

5 Una solución acuosa 2M de Na₂CO₃ (0,4 ml, 0,8 mmol, 4,9 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,005 mmol, 0,03 eq.) se añadieron bajo atmósfera de argón a una solución de 2-(4-(2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (60 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.) y ácido 3-fluor-4- metoxifenilborónico (41 mg, 0,245 mmol, 1,5 eq.) en etilenglicol dimetil éter (3,2 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a 120°C bajo irradiación de microondas. Después se dejó que la mezcla llegara a TA y luego se añadió agua (5 ml). El producto crudo se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (59 mg, 78%).

13j): Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1)

15 Se disolvió 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (59 mg, 0,127 mmol) en ácido trifluoroacético (0,49 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min a TA. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió mediante adición de diclorometano gota a gota. El producto deseado precipitó por adición de ciclohexano para obtener un compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1) (61 mg, 92%) en forma de un sólido.

1H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,32-1,35 (3H), 2,35-2,47 (3H), 3,55-3,65 (3H), 3,75-3,85 (1H), 3,90-4,00 (3H), 4,35-4,45 (1H), 7,32-7,42 (3H), 7,80-7,90 (2H), 8,01-8,07 (1H), 8,09-8,20 (1H), 12,50-13,50 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 14: preparación de un compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1) (compuesto nº 24)

14a): 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo

30 A una solución de 2-(4-(2-cloro-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (60 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq.) y ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (45 mg, 0,245 mmol, 1,5 eq.) en etilenglicol dimetil éter (3,2 ml) se le añadieron, bajo atmósfera de argón, una disolución acuosa 2M de Na₂CO₃ (0,4 ml, 0,8 mmol, 4,9 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,005 mmol, 0,03 eq.) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 120°C bajo irradiación de microondas. Después se dejó que la mezcla llegara a TA y luego se añadió agua (5 ml). El producto crudo se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron, y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (66 mg, 84%).

14b): Compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1)

40 Se disolvió 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo (66 mg, 0,138 mmol) en ácido trifluoroacético (0,53 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min a TA. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto deseado se recristalizó en acetato de etilo para obtener compuesto de ácido 2,2,2-trifluoroacético con ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético (1:1) (63 mg, 85%) en forma de un sólido.

1H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,32-1,35 (3H), 2,35-2,47 (3H), 3,55-3,65 (3H), 3,75-3,85 (1H), 3,90-4,00 (3H), 4,35-4,45 (1H), 7,32-7,42 (3H), 7,80-7,90 (2H), 8,22-8,26 (1H), 8,28-8,33 (1H), 12,50-13,50 (1H).

45 Ejemplo de síntesis nº 15: preparación de 2-(3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 40)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis 4.

50 1H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,18-1,25 (3H), 2,54-2,64 (2H), 2,85 (3H), 3,03 (3H), 3,08-3,18 (2H), 4,08-4,16 (2H), 4,85 (2H), 6,62-6,68 (1H), 7,15-7,20 (1H), 7,29-7,35 (1H), 7,39-7,44 (1H), 7,58-7,61 (1H), 7,65-7,69 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 18: preparación de ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (compuesto nº 45)

18a): 2-cloro-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una suspensión de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (600 mg, 3,19 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió metilato de sodio (1,2 g, 22,2 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua (30 ml) y se neutralizó con ácido acético. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 3 ml) y se secó. El producto crudo se recrystalizó a partir de cloroformo para obtener 2-cloro-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (478 mg, 82%) en forma de un sólido beige.

18b): 4-(2-cloro-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo

A una solución de 2-cloro-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (300 mg, 1,63 mmol) en 1,2-diclorometano (6 ml) se le añadieron ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (600 mg, 3,33 mmol), trietilamina (0,46 ml, 3,31 mmol), Cu(OAc)₂ (600 mg, 3,30 mmol) y tamiz molecular 4 Å en polvo y la mezcla se agitó a TA durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF y se filtró sobre Celite®. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(2-cloro-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (141 mg, 27%) en forma de un sólido blanco.

18c): 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo

A una solución de 4-(2-cloro-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (160 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano se le añadieron ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (100 mg, 0,54 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II) con diclorometano (45 mg, 0,06 mmol) y Cs₂CO₃ (500 mg, 1,53 mmol), y la mezcla se agitó a 95°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se purificó mediante cromatografía flash para obtener 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (165 mg, 77%) en forma de un sólido blanco.

18d): Ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico

A una suspensión de 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoato de metilo (140 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió NaOH 1N (0,75 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a TA y se neutralizó por adición de HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y metanol (2 x 0,5 ml) y se secó para obtener ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (128 mg, 95%) en forma de un sólido blanco.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 53,5, 56,2, 100,8, 104,6, 112,6, 121,1, 122,6, 126,4, 127,8, 128,5, 128,8, 130,5, 131,0, 141,0, 152,0, 155,7, 156,0, 162,5, 166,7.

Ejemplo de síntesis nº 19: preparación de ácido 4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)benzoico (compuesto nº 6)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 10.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,26-1,19 (3H), 2,65-2,68 (2H), 3,18-3,20 (2H), 3,92 (s, 3H), 4,19-4,22 (2H), 7,30-7,33 (1H), 7,50 (bs, 1H), 8,02-8,04 (2H), 8,07-8,10 (3H), 8,20-8,22 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 20: preparación de ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)benzoico (compuesto nº 46)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 10.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,22-1,24 (3H), 2,59-2,62 (2H), 3,14-3,17 (2H), 4,17-4,19 (2H), 7,19 (1H), 7,77 (1H), 8,00-8,04 (4H), 12,63 (bs, 1H).

Ejemplo de síntesis nº 21: preparación de ácido 4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)benzoico (compuesto nº 2)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,40-1,43 (3H), 3,10-3,13 (2H), 3,92 (s, 3H), 7,01 (1H), 7,29-7,31 (1H), 8,07 (1H), 8,17-8,20 (5H), 8,28,8,29 (1H), 13,03 (bs, 1H).

Ejemplo de síntesis nº 22: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N-(oxetan-3-il)acetamida (compuesto nº 47)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,86 (d, 1H, J = 6,76 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,48 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 12,96 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 8,24 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,7 (t, 2H, J = 6,56 Hz), 4,57-4,51 (m, 4H), 4,13 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,16 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,66-2,6 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,56 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 23: preparación de 1-(azetidín-1-il)-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)etanona (compuesto nº 48)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

- 5 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,16 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 8,08-8,04 (dd, 1H, J = 1,8 Hz & 12,96 Hz), 7,7 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 2 Hz & 8,08 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,93-3,89 (m, 5H), 3,15 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,65-2,6 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,56 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 24: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (compuesto nº 49)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

- 10 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,25 (d, 1H, J = 8,64 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 1,64 Hz, 13,04 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,3 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 6,98-6,95 (m, 2H), 4,94 (2H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (bs, 4H), 3,11 (q, 2H, J = 7,52 Hz), 2,3 (bs, 2H), 2,22 (bs, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,4 (t, 3H, J = 7,52 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 26: preparación de 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 50)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 33.

- 15 1H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 2,85 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,04-7,06 (1H), 7,11-7,12 (1H), 7,33-7,35 (1H), 7,52-7,55 (3H), 8,18-8,21 (1H), 8,27-8,29 (2H).

Ejemplo de síntesis nº 27: preparación de N-(ciclopropilmetil)-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (compuesto nº 51)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

- 20 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, T = 100°C, δ ppm): 8,16 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,24 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 4 Hz & 8 Hz), 4,81 (s, 2H), 4,14 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,23 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,17 (t, 2H, J = 8 Hz), 3,03 (s, 3H), 2,69-2,64 (m, 2H), 1,3 (t, 3H, J = 8 Hz), 0,99-0,97 (m, 1H), 0,47-0,45 (m, 2H), 0,23-0,21 (m, 2H).

- 25 **Ejemplo de síntesis nº 28: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N-isopropilacetamida (compuesto nº 52)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,26 (d, 1H, J = 7,76 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 13,08 Hz), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,61 (bs, 2H), 7,53 (t, 1H, J = 7,92 Hz), 7,3 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02-6,96 (m, 2H), 4,57 (2H), 3,97-3,91 (m, 4H), 3,13-3,06 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 7,44 Hz), 1,08 (d, 6H, J = 7,2 Hz).

- 30 **Ejemplo de síntesis nº 29: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-1-morfolinetaona (compuesto nº 53)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

- 35 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,25 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 12,88 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 3,64 Hz), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,3 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 7,0-6,95 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,58-3,46 (m, 8H), 3,11 (q, 2H, J = 7,56 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,56 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 30: preparación de 1-(azetidín-1-il)-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)etanona (compuesto nº 54)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

- 40 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,26 (d, 1H, 8,56 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 13 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,29 (t, 1H, J = 8,68 Hz), 6,98-6,95 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,93-3,89 (m, 5H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 8 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 31 : preparación de N-(ciclopropilmetil)-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N-metilacetamida (compuesto nº 55)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

- 45 1H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,26 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,0 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,9 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,89 (s, 3H), 3,24 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,15-3,1 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,0-0,97 (m, 1H), 0,45 (bd, 2H), 0,22 (bd, 2H).

- 50 **Ejemplo de síntesis nº 32: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N-(2-hidroxi)etilacetamida (compuesto nº 56)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,17 (d, 1H, J = 8,28 Hz), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,72 (bs, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 8,24 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,44 (bs, 2H), 3,25-3,13 (m, 4H), 2,66-2,5 (2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,56 Hz).

5 Ejemplo de síntesis nº 33: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (compuesto nº 57)

33a): 2-cloro-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

10 A una solución agitada de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,1 g, 0,53 mmol) en DMSO (0,7 ml) a TA se le añadió tiometóxido de sodio (0,045 g, 0,64 mmol, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Después se añadió agua para inducir la precipitación. El precipitado se recogió y se secó bajo vacío para obtener 2-cloro-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,1 g, 94%) en forma de un sólido de color hueso.

33b): 2-(4-(2-cloro-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo

15 A una solución agitada de 2-cloro-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,1 g, 0,50 mmol, 1 eq.) en sulfóxido de dimetilo (2 ml) se le añadieron K₃PO₄ (0,213 g, 1 mmol, 2 eq.), 4-(yodofenil)acetato de terc-butilo (0,239 g, 0,753 mmol, 1,5 eq.) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,031 ml, 0,201 mmol, 0,4 eq.). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió CuI (0,019 g, 0,1 mmol, 0,2 eq.). Después, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Una vez completado este período, se dejó que la mezcla de reacción volviera a TA y se filtró sobre Celite®. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(4-(2-cloro-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo (0,11 g, 56%) en forma de un sólido de color hueso.

33c): 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)-acetato de terc-butilo

25 A una solución agitada de 2-(4-(2-cloro-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)-acetato de terc-butilo (0,75 g, 1,92 mmol, 1 eq.) y ácido 3-fluor-4-metoxifenil-borónico (0,491 g, 2,89 mmol, 1,5 eq.) en una mezcla 1:1 de disolventes tetrahidrofurano y agua (12 ml), bajo atmósfera de argón, se le añadieron K₂CO₃ (0,532 g, 3,85 mmol, 2,0 eq.) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,27 g, 0,385 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se filtró sobre Celite®, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y después con salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo (0,65 g, 70%) en forma de un sólido de color hueso.

33d): 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo

35 A una solución agitada de 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo (0,19 g, 0,396 mmol) en una mezcla de disolventes ácido acético glacial/etanol (1 ml, 2:2:3) a 0°C se le añadió oxona (0,243 g, 0,396 mmol, 1 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se filtró y el licor madre se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante columna para obtener 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo (0,065 g, 32%) en forma de un sólido blanco.

33e): Ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético

45 A una solución de 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetato de terc-butilo (0,04 g, 0,078 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C y después se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético deseado (0,03 g, 84%) en forma de un sólido de color hueso.

50 ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 3,56 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,11-7,12 (1H), 7,33-7,37 (1H), 7,53-7,56 (2H), 7,87-7,90 (2H), 8,16-8,20 (1H), 8,25-8,30 (2H), 12,44 (s, 1H).

Ejemplo de síntesis nº 34: preparación de 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 58)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 33.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 2,80 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,75-6,76 (1H), 6,98-6,99 (1H), 2,29-7,32 (1H), 7,50-7,53 (3H), 7,91-7,92 (1H), 8,16-8,18 (1H), 8,26-8,27 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 35: preparación de N-ciclopropil-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N-metilacetamida (compuesto nº 59)

5 Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,25 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 8,15 (d, 1H, J = 12,96 Hz), 7,96 (d, 1H, 3,64 Hz), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,29 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 3,72 Hz), 5,07 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,09 (q, 2H, J = 7,48 Hz), 2,80-2,72 (m, 4H), 1,41 (t, 3H, J = 7,56 Hz), 0,78-0,81 (m, 4H).

10 **Ejemplo de síntesis nº 36: preparación de N-etil-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)acetamida (compuesto nº 60)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,11-8,05 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 8,72 Hz), 6,68 (dd, 1H, J = 1,96 Hz & 8,24 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,52 Hz), 1,05 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

15

Ejemplo de síntesis nº 37: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N-(oxetan-3-il)acetamida (compuesto nº 61)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,88 (d, 1H, J = 6,52 Hz), 8,26 (d, 1H, J = 8,52 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 13,04 Hz & 1,52 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8,32 Hz), 7,3 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,69 (t, 2H, J = 8 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,52 (t, 2H, J = 6,44 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,11 (q, 2H, J = 7,56 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

20

Ejemplo de síntesis nº 39: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)acetamida (compuesto nº 62)

25 Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,25 (d, 1H, J = 8,68 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 12,76 Hz), 7,59-7,51 (m, 5H), 7,42 (bs, 1H), 7,31 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,0 (d, 1H, J = 7,52 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3,36 Hz), 4,57 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 7,48 Hz).

30 **Ejemplo de síntesis nº 40: preparación de N-etil-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)acetamida (compuesto nº 63)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,26 (d, 1H, J = 8,32 Hz), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8,52 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,01 (bd, 1H, J = 8,84 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 4,59 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,2-3,07 (m, 4H), 1,41 (t, 3H, J = 7,6 Hz), 1,04 (t, 3H, J = 7,16 Hz).

35 **Ejemplo de síntesis nº 41: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)acetamida (compuesto nº 64)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,17 (d, 1H, J = 8,44 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 1,8 Hz & 13 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,41 (bs, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H, J = 2 Hz & 8,04 Hz), 4,49 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 8,36 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,15 (t, 2H, J = 7,92 Hz), 2,65-2,6 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

40

Ejemplo de síntesis nº 42: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (compuesto nº 65)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,17 (d, 1H, J = 8,88 Hz), 8,09-8,05 (m, 2H), 7,66 (s, H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,29 (t, 1H, J = 8,76 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,04 Hz & 8,2 Hz), 4,53 (s, 2H), 4,12 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,15 (t, 2H, J = 8,44 Hz), 2,67-2,59 (m, 5H), 1,26 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

45

Ejemplo de síntesis nº 43: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N-metilacetamida (compuesto nº 66)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,25 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 8,18-8,1 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 7,62-7,6 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8,04 Hz), 7,3 (t, 1H, J = 8,72 Hz), 7,01 (bd, 1H, J = 8,56 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 3,64 Hz), 4,6 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,66 (d, 3H, J = 4,52 Hz), 1,41 (t, 3H, J = 7,56 Hz).

5 **Ejemplo de síntesis nº 44: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N-(2-hidroxi)etil)acetamida (compuesto nº 67)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

10 ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,25 (d, 1H, J = 8,88 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 13,2 Hz), 8,09 (bt, 1H, J = 5,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,3 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,01-7,04 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = 4 Hz), 4,72 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 1,41 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de síntesis nº 45: preparación de N-ciclopropil-2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida (compuesto nº 68)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 4.

15 ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 8,15 (d, 1H, J = 8,76 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 12,92 Hz), 7,57 (s, 1H), 7,5-7,48 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 8,6 Hz), 3,9 (s, 3H), 3,15 (t, 2H, J = 8,32 Hz), 2,81 (s, 4H), 2,65-2,59 (m, 2H), 1,26 (t, 3H, J = 7,52 Hz), 0,79-0,86 (m, 4H).

Ejemplo de síntesis nº 46: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (compuesto nº 69)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 33.

20 ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 2,80 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,75-6,76 (1H), 7,30-7,33 (1H), 7,50-7,51 (2H), 7,86-7,87 (2H), 7,90-7,91 (1H), 8,14-8,16 (1H), 8,25-8,26 (1H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo de síntesis nº 47: preparación de 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 70)

47a): 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 17,42 mmol, 1 eq.) en tetrahydrofurano (52 ml) bajo atmósfera de argón se le añadió trimetilboroxina (5,46 g, 43,55 mmol, 2,5 eq.) y K₃PO₄ (7,38 g, 34,8 mmol, 2 eq.) seguida por la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (1,22 g, 1,74 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La masa de reacción se enfrió a TA, se diluyó con diclorometano (100 ml), se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para obtener un producto crudo, que se purificó después mediante cromatografía flash para obtener 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 43%) en forma de un sólido blanco.

47b): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución agitada de 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 37,4 mmol, 1 eq.) y ácido 3-fluor-4-metoxifenilborónico (9,55 g, 56,17 mmol, 1,5 eq.) en una mezcla 1:1 de disolventes tetrahydrofurano y agua (224 ml) bajo atmósfera de argón se le añadieron K₂CO₃ (10,33 g, 74,9 mmol, 2,0 eq.) y PdCl₂(PPh₃)₂ (5,25 g, 7,49 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a 90°C. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (500 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y después con salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 51%) en forma de un sólido de color hueso.

47c): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

45 A una solución de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 19,04 mmol) en diclorometano (190 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (38 ml) a 0°C y después se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después, la masa concentrada se diluyó con etanol (150 ml) y se añadió Amberlyst-A-21 (30 g), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de sinterizado y el filtrado se concentró y se secó bajo presión reducida para obtener 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,5 g, 92%) en forma de un sólido de color hueso.

50 *47d): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina*

A una solución agitada de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,0 g, 15,56 mmol, 1 eq.) en DMF (26 ml) se le añadió KOH (2,17 g, 38,91 mmol, 2,5 eq.) a TA bajo atmósfera inerte y se agitó durante 20 minutos a TA. Después se añadió yodo (3,95 g, 15,56 mmol, 1 eq.) disuelto en DMF (4,6 ml) a TA y la

mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo machacado y el precipitado formado se filtró, se lavó con agua fría (10 ml) y se secó para obtener 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,0 g, 84%) en forma de un sólido de color hueso.

47e): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución agitada de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,1 g, 0,26 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió NaH (0,015 g, 0,39 mmol, 1,5 eq.) por porciones a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadió gota a gota Boc-anhídrido (0,085 g, 0,39 mmol, 1,5 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla de reacción se extinguió con hielo machacado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y después con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (0,11 g, 87%) en forma de un sólido de color hueso.

47f): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

- 15 Una mezcla de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 0,03 mmol), sal sódica de ácido metanosulfónico (0,127 g, 1,2 eq., 1,24 mmol), sal sódica de L-prolina (0,028 g, 0,2 eq., 0,207 mmol), Cul (0,02 g, 0,1 eq., 0,103 mmol) y DMSO (2 ml) en un tubo sellado se calentó a 90°C bajo atmósfera de argón durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,08 g, 18%) en forma de un sólido de color hueso.

47g): 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida

- 25 A una solución agitada de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,15 g, 0,44 mmol, 1 eq.) en sulfóxido de dimetilo (2 ml) se le añadieron K₃PO₄ (0,189 g, 0,89 mmol, 2 eq.), 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (0,204 g, 0,67 mmol, 1,5 eq.) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,05 ml, 0,313 mmol, 0,7 eq.). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió Cul (0,034 g, 0,179 mmol, 0,4 eq.) y se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 horas. Una vez completado este período, se dejó que la mezcla de reacción volviera a TA y se filtró sobre Celite®, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante columna para obtener 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (0,083 g, 36%) en forma de un sólido de color hueso.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 7,08-7,09 (1H), 7,29-7,32 (1H), 7,50-7,51 (2H), 7,53-7,56 (1H), 8,12-8,14 (1H), 8,23-8,24 (1H), 8,50 (s, 1H).

- 40 **Ejemplo de síntesis nº 48: preparación de ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acético (compuesto nº 71)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 47.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 3,05 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,31 -7,34 (1H), 7,53-7,55 (2H), 7,86,7,87 (2H), 8,10-8,13 (1H), 8,21-8,23 (1H), 8,51 (s, 1H), 12,42 (bs, 1H).

- 45 **Ejemplo de síntesis nº 49: preparación de 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 72)**

49a): 3-((2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio)-propanoato de metilo

- 50 A una solución agitada de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 7,24 mmol, 1 eq.) en DMF (35 ml) se le añadieron K₃PO₄ (0,442 g, 1,56 mmol, 2 eq.), 3-mercaptopropionato de metilo (4 ml, 36,23 mmol, 5 eq.) y L-prolina (0,166 g, 1,44 mmol, 0,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió Cul (0,137 g, 0,72 mmol, 0,1 eq.) y se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. Una vez completado este período, se dejó que la mezcla de reacción volviera a TA y se filtró sobre Celite®, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (300 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para

obtener 3-((2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio)-propanoato de metilo (0,12 g, 4%) en forma de un sólido de color hueso.

49b): 3-((7-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio)propanoato de metilo

- 5 A una solución agitada de 3-((2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio)propanoato de metilo (0,1 g, 0,266 mmol, 1 eq.) en sulfóxido de dimetilo (1 ml) se le añadió K₃PO₄ (0,113 g, 0,533 mmol, 2 eq.), 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (0,121 g, 0,399 mmol, 1,5 eq.) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,03 ml, 0,186 mmol, 0,7 eq.). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante un período de 10 minutos y después se añadió CuI (0,02 g, 0,106 mmol, 0,4 eq.) y se desgasificó de nuevo. La mezcla de reacción se calentó después a 60°C durante 30 minutos. Una vez completado este período, se dejó que la mezcla de reacción volviera a TA y se filtró sobre Celite®. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y después con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-((7-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-5-il)tio)propanoato de metilo (0,08 g, 54,4%).

49c): 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida

- 20 A una solución agitada de 3-((7-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenil)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio)propanoato de metilo (0,2 g, 0,362 mmol) en THF seco bajo atmósfera inerte se le añadió t-BuOK (0,9 ml, 0,905 mmol, 1M en THF, 2,5 eq.) gota a gota a -78°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos a -78°C. La mezcla de reacción se extinguió mediante adición de HCl 1N (4 ml) y se dejó que volviera a TA. A esta mezcla de reacción se le añadió K₂CO₃ (0,4 g, 2,89 mmol, 8 eq.) y 10 minutos después se añadió Mel (0,2 ml, 3,26 mmol, 9 eq.) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(3-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (0,1 g, 58%) en forma de un sólido de color hueso.

- 30 ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,97-6,99 (1H), 7,27-7,31 (1H), 7,50-7,56 (3H), 7,92 (s, 1H), 8,11-8,15 (1H), 8,22-8,24 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 53: preparación de 2-(3-(4-ciclopropil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 76)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

- 35 ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,19-1,24 (2H), 1,34-1,37 (2H), 2,58-2,63 (1H), 2,85 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,98-7,00 (1H), 7,05-7,08 (1H), 7,26-7,28 (1H), 7,49-7,52 (1H), 7,57-7,58 (2H), 7,94-7,95 (1H), 8,08-8,11 (1H), 8,18-8,19 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 59: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(6-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 77)

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

- 40 ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,40-1,43 (3H), 2,86 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,09-3,12 (2H), 3,93 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,95-6,98 (3H), 7,49-7,51 (1H), 7,57-7,59 (2H), 7,97 (s, 1H), 8,64-8,65 (1H), 9,21 (s, 1H).

Ejemplo de síntesis nº 60: preparación de 2-(3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin-1-7'-(6'H)-il]fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 78)

60a): 5,5-dibromo-2-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

- 45 A una solución agitada de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5 g, 32,79 mmol, 1 eq.) en t-BuOH (150 ml) se le añadió Py·HBr·Br₂ (62,74 g, 196,07 mmol, 6 eq.) por porciones a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con agua helada (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se codestiló con éter de petróleo (3 x 50 ml) para obtener 5,5-dibromo-2-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (10,50 g; 99%) en forma de un sólido marrón.

60b): 2-cloro-5H-pirrolo(2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

A una solución agitada de 5,5-dibromo-2-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (10,5 g, 32,20 mmol, 1 eq.) en AcOH (150 ml) se le añadió polvo de Zn (20,93 g, 322,08 mmol, 10 eq.) por porciones a TA, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (150 ml), se filtró a través

de Celite® y se lavó con MeOH (50 ml), y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (2 g; 36%) en forma de un sólido marrón.

60c): 2'-cloroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

5 A una solución agitada de 2-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (5 g, 29,41 mmol, 1 eq.) en THF seco (100 ml) a -20°C se le añadió diisopropilamina (8,64 ml, 61,76 mmol, 2,1 eq.) seguida de n-BuLi (47 ml, 2,5M en hexano, 117,64 mmol, 4 eq.). Después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 0°C y luego se añadió 1,2-dibromoetano (7,6 ml, 88,23 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Una vez completado este período, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con una disolución saturada de NH₄Cl (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2'-cloroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (1 g; 17%) en forma de un sólido amarillo.

60d): 2'-(3-fluor-4-hidroxifenil)espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

15 La solución agitada de 2'-cloroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (500 mg, 2,55 mmol, 1 eq.), ácido (3-fluor-4-metoxifenil)borónico (650 mg, 3,82 mmol, 1,5 eq.) y 1,4-dioxano (10 ml) e un tubo sellado se purgó con argón durante 15 minutos y se añadió Cs₂CO₃ acuoso 2M (5,09 ml, 10,20 mmol, 4 eq.). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos, después de lo cual se añadió Pd(PPh₃)₄ (294 mg, 0,255 mmol, 0,1 eq.) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 15 minutos. La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se pasó a través de Celite®. El filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2'-(3-fluor-4-hidroxifenil)espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (200 mg; 28%), en forma de un sólido marrón.

60e): 2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]

25 A una solución fría de LiAlH₄ (212 mg, 5,59 mmol, 3,2 eq.) en THF (10 ml) se le añadió una solución de 2'-(3-fluor-4-hidroxifenil)espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (500 mg, 1,74 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con agua helada (5 ml), una disolución de NaOH 2N (5 ml) y agua helada (10 ml). La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc (60 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 20 ml) y solución de salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con dietil éter (20 ml), se filtró, se lavó con dietil éter (10 ml) y se secó bajo vacío para obtener 2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina] (300 mg; 63%) en forma de un sólido marrón.

35 *60f): 2-(3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida*

40 Una solución de 2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina] (350 mg, 1,28 mmol, 1 eq.) y 2-(3-yodofenoxi)-N,N-dimetilacetamida (590 mg, 1,93 mmol, 1,5 eq.) en 1,4-dioxano (25 ml) en un tubo sellado se purgó con argón durante 15 minutos y se añadió CsF (586 mg, 3,86 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos, tras lo cual se le añadió CuI (122 mg, 0,643 mmol, 0,5 eq.) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos y se añadió trans 1,2-diaminociclohexano (0,079 ml, 0,643 mmol, 0,5 eq.). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 15 minutos. La suspensión resultante se calentó a 110°C durante 18 horas. Una vez completado este período, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se pasó a través de Celite®. El filtrado se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (68 mg; 12%) en forma de un sólido amarillo pálido.

45 ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,20-1,25 (4H), 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,68-6,69 (1H), 7,27-7,30 (1H), 7,34-7,37 (1H), 7,49-7,51 (1H), 7,62 (1H), 7,94 (s, 1H), 8,03-8,05 (1H), 8,14-8,16 (1H).

Ejemplo de síntesis nº 61: preparación de 2-(3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespirorciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 79)

61a): Ácido 2-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)acético

55 A una suspensión de etóxido de sodio recién preparado (preparado añadiendo sodio en pprciones a etanol y concentración) en 1,4-dioxano (500 ml) se le añadieron sucesivamente dietil-2-acetilsuccinato (17,9 ml, 89,28 mmol) y 3-fluor-4-metoxibencimidamida (15 g, 89,28 mmol) y la mezcla se calentó a 145-150°C durante 20

horas. El disolvente se evaporó en vacío, el residuo se disolvió en agua helada y se acidificó con HCl 2N hasta pH 2. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua seguida por éter de petróleo. La torta se codestiló con tolueno y se secó bajo presión reducida para obtener ácido 2-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)acético (12 g) en forma de un sólido rosa pálido, que se utilizó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

5 *61b): 2-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)acetato de metilo*

A una suspensión de ácido 2-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)acético (12,8 g, 43,83 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico (5 ml) y se calentó a 70°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo resultante se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (500 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para obtener un producto crudo, que se trituró con dietil éter seguido por éter de petróleo, y se secó bajo presión reducida para obtener 2-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)acetato de metilo (9,82 g, 73%) en forma de un sólido rosa pálido.

15 *61c): 2-(4-cloro-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-metilpirimidin-5-il)acetato de metilo*

A una suspensión de 2-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-hidroxi-6-metilpirimidin-5-il)acetato de metilo (9,8 g, 32,03 mmol) en oxidocloruro de fósforo (12 ml) se le añadió gota a gota N-etildiisopropilamina (11,3 ml, 63,94 mmol) y se calentó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se vertió en hielo, se agitó durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron en vacío para obtener un producto crudo. Mediante la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se obtuvo 2-(4-cloro-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-metilpirimidin-5-il)acetato de metilo (7 g, 72%) en forma de un sólido de color hueso.

20 *61d): 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona*

A través de una solución de 2-(4-cloro-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-metilpirimidin-5-il)acetato de metilo (3,5 g, 10,80 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se burbujeó gas amoníaco y se calentó a 100°C en una bomba de acero durante 20. El disolvente se evaporó en vacío para obtener un producto crudo. Mediante la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice se obtuvo 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1 g, 34%) en forma de un sólido rosa claro.

30 *61e): 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona*

Una mezcla de 2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (2 g, 7,33 mmol), 1-(benciloxi)-3-yodobenceno (3,41 g, 10,99 mmol) y CsF (3,34 g, 21,99 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) en un tubo sellado se purgó con gas argón durante 10 minutos. Después se añadió Cul (730 mg, 3,66 mmol) y la mezcla se purgó con gas argón durante otros 10 minutos. Luego se añadió 1,2-diaminociclohexano (417 mg, 3,66 mmol) a la mezcla de reacción y la purga continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 110°C en un tubo sellado durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con diclorometano y se concentró bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (2,5 g, 74%) en forma de un sólido marrón pálido.

40 *61f): 7'-(3-(benciloxi)fenil)-2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona*

A una mezcla de 7-(3-(benciloxi)fenil)-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-4-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (2,5 g, 5,49 mmol) y carbonato de potasio (7,59 g, 54,90 mmol) en DMF seco (40 ml) a 50°C se le añadió 1,2-dibromoetano y se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua helada (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para obtener un compuesto crudo que, después de purificarlo mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice proporcionó 7'-(3-(benciloxi)fenil)-2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (1,8 g, 68%) en forma de un sólido marrón pálido.

50 *61g): 7'-(3-(benciloxi)fenil)-2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metil-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]*

A una solución de 7'-(3-(benciloxi)fenil)-2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (1,8 g, 3,74 mmol) en THF (25 ml) y tolueno (100 ml) se le añadió complejo de dimetilsulfuro-borano (10,2M; 5,5 ml, 56,13 mmol) y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se extinguió con metanol (125 ml) y se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Los volátiles se evaporaron en vacío y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel

de sílice para obtener 7'-(3-(benciloxi)fenil)-2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metil-6'7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina] (1 g, 57%) en forma de un sólido de color hueso.

61h): 3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenol

5 A una solución de 7'-(3-(benciloxi)fenil)-2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metil-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina] (600 mg, 1,28 mmol) en metanol (30 ml) y THF (50 ml) se le añadió 10% Pd-C (300 mg) y la mezcla se hidrogenó en un aparato de Parr bajo una presión de 45 psi a TA durante 20 horas. El catalizador se filtró sobre Celite® y se lavó con metanol, y el filtrado y los lavados combinados se evaporaron en vacío para obtener 3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenol (450 mg, 93%) en forma de un sólido de color hueso.

10 61i): 2-(3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida

15 A una solución agitada de 3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenol (450 mg, 1,19 mmol) y carbonato de potasio (330 mg, 2,38 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió gota a gota a 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,14 ml, 1,31 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron en vacío y el residuo resultante se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2-(3-(2'-(3-fluor-4-metoxifenil)-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-7'(6'H)-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (220 mg, 40%) en forma de un sólido de color hueso.

20 ¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,07-1,09 (2H), 1,52-1,54 (2H), 2,19 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,66-6,67 (1H), 7,26-7,28 (1H), 7,33-7,35 (1H), 7,45-7,47 (1H), 7,59 (s, 1H), 8,02-8,04 (1H), 8,13-8,14 (1H).

25 **Ejemplo de síntesis nº 62: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 80)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,37-1,39 (3H), 2,83 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,09-3,11 (2H), 3,96 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,92-6,93 (1H), 6,98,6,99 (1H), 7,12-7,14 (1H), 7,44-7,46 (1H), 7,62-7,64 (1H), 7,72-7,74 (1H), 8,06 (1H), 8,22-8,24 (1H), 8,26-8,28 (1H).

30 **Ejemplo de síntesis nº 63: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 81)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,43-1,45 (3H), 2,83 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,15-3,18 (2H), 3,28 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,99-7,02 (2H), 7,49-7,58 (3H), 7,80-7,82 (1H), 8,03-8,04 (1H), 8,77-8,78 (1H), 8,97 (1H).

35 **Ejemplo de síntesis nº 64: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 82)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,42-1,45 (3H), 2,85 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,14-3,18 (2H), 4,95 (s, 2H), 7,00-7,03 (2H), 7,51-7,58 (3H), 8,07 (1H), 8,33-8,34 (2H), 8,73, 8,74 (2H).

40 **Ejemplo de síntesis nº 65: preparación de 2-(3-(4-etil-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (compuesto nº 83)**

Este compuesto se puede sintetizar de forma análoga al ejemplo de síntesis nº 5.

¹H-NMR (600 MHz; DMSO-d₆, δ ppm): 1,42-1,45 (3H), 2,85 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,14-3,17 (2H), 4,95 (2H), 6,98-7,01 (2H), 7,50-7,59 (4H), 8,03 (1H), 8,66-8,67 (1H), 8,72-8,74 (1H), 9,59 (s, 1H).

45 Los compuestos nº 84 a 99 tal como se indican más abajo en la tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

Procedimiento general (método A):

50 La 2-cloropirimidina pertinente (1,0 ml de una solución 0,1M bien de 2-(4-(2-cloro-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acetato de terc-butilo, bien de 4-(2-cloro-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)benzoato de terc-butilo en etilenglicol) y ácido borónico (1,5 ml de una solución 0,1M en etilenglicol) se introdujeron en un vial junto con carbonato de sodio (0,305 ml de una solución 2,0M en agua) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (0,5 ml de una solución 0,0062M en etilenglicol) y la mezcla se calentó bajo

- una atmósfera de argón durante 1 h a 120°C bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2,5 ml) y diclorometano (3 ml), y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, el disolvente se evaporó en vacío y el producto restante del acoplamiento de Suzuki se trató con 0,5 ml de ácido trifluoroacético durante 10 minutos. El reactivo en exceso se retiró bajo presión reducida y la parte restante se purificó mediante HPLC preparatoria.

Procedimiento general (método B):

- Se siguió el procedimiento general A utilizando 2-(3-(2-cloro-4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-fenoxi)-N,N-dimetilacetamida en lugar de una de las 2-cloro-pirimidinas arriba mencionadas. Después de retirar el diclorometano, el producto del acoplamiento de Suzuki se purificó directamente mediante HPLC preparatoria.

Tabla 3

Comp. nº	Nombre	Método	Pico masa [M+H] ⁺
6	ácido 4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)benzoico	véase arriba	394,3
8	ácido 2-(4-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	véase arriba	408,3
21	ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	véase arriba	424,3
33	ácido 2-(4-(2-(3,4-difluorofenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	véase arriba	396,3
80	2-(3-(4-etil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	véase arriba	432,2
81	2-(3-(4-etil-2-(3-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	véase arriba	479,2
82	2-(3-(4-etil-2-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	véase arriba	402,2
83	2-(3-(4-etil-2-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	véase arriba	402,2
84	ácido 4-(2-(benzofuran-5-il)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)benzoico	A	386,3
85	2-(3-(4-etil-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	449,3
86	ácido 2-(4-(4-etil-2-(4-fluor-3-metoxifenil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	A	408,3
87	2-(3-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	445,2
88	2-(3-(2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	458,2
89	ácido 2-(4-(2-(benzofuran-5-il)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	A	400,3
90	ácido 2-(4-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	A	426,3
91	2-(3-(4-etil-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	479,2
92	2-(3-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	465,2
93	ácido 2-(4-(2-(benzo[d]tiazol-6-il)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	A	417,3
94	2-(3-(4-etil-2-(4-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	431,3
95	2-(3-(2-(4-etoxifenil)-4-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	445,3
96	ácido 2-(4-(2-(4-etoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	A	404,3
97	2-(3-(4-etil-2-(pirimidin-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida	B	403,2
98	ácido 4-(2-(3-etoxifenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)benzoico	A	390,3

Comp. n°	Nombre	Método	Pico masa [M+H] ⁺
99	ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)fenil)acético	A	412,3

A: Determinación de los valores IC50 de PDE4B con un ensayo HTRF® de AMPc para determinar la actividad de hPDE4B1

5 El efecto inhibitorio de los compuestos en la actividad enzimática de la PDE4B1 humana se mide mediante la cuantificación de 5'-AMP, que se forma a partir de 3',5'-adenosin monofosfato cíclico (AMPc). En el ensayo se utilizan enzima recombinante humana, expresada en células Sf9, y el método de detección HTRF (fluorescencia de resolución temporal homogénea).

10 El compuesto de ensayo o agua (control) se mezclan con la enzima PDE4B1 recombinante humana (4,8 U) en un tampón consistente en tris-HCl 44,4 mM, MgCl2 5,28 mM, DTT 2,64 mM y 0,044% Tween 20 (pH 7,8). Después de añadir el sustrato enzimático AMPc (concentración final 40 nM), la mezcla se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añaden un aceptador de fluorescencia (Dye2 marcado con AMPc), un donador de fluorescencia (anticuerpo anti-AMPc marcado con un criptato de europio) y el inhibidor de fosfodiesterasa no específico IBMX (3-isobutil-1-metilxantina; concentración final 1 mM). Después de 60 minutos se mide la transferencia de fluorescencia, que está en correlación con la cantidad de AMPc restante,

15 con un lector de microplacas (Rubystar, BMG) a $\lambda_{ex} = 337 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 620 \text{ nm}$ y $\lambda_{em} = 665 \text{ nm}$. La actividad enzimática se calcula a partir del cociente formado por la señal medida a 665 nm y señal medida a 620 nm. El resultado se expresa como porcentaje de inhibición de la actividad enzimática del control (sin inhibidor de PDE4) (literatura: N. Saldou et al., Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors, Cell. Signal. vol. 10, n° 6, 427-440, 1998). La enzima se omite para la medición del control basal.

20 A continuación se muestran los resultados medios:

En el ensayo A arriba descrito, los siguientes compuestos mostraron un valor IC50 en el intervalo de 1 a 10 μM (N = 1-2, n = 2). Compuestos n°: 6, 45, 47, 50, 51, 69, 76, 77, 78, 79.

En el ensayo A arriba descrito, los siguientes compuestos mostraron un valor IC50 < 1 μM (N = 1-2, n = 2). Compuestos n°: 1, 2, 4, 7, 8, 9, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 26, 38, 39, 40, 46, 80, 81, 82, 83.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención fueron analizados con el ensayo arriba mencionado y los resultados están indicados en la tabla 4, que muestra la inhibición de PDE4B con una concentración de sustrato de ensayo de 3 μM en [%].

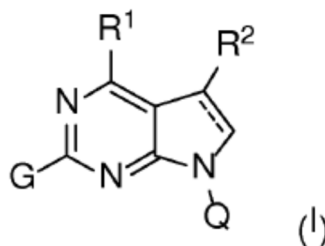
Tabla 4:

Comp. n°	Inhibición con 3 μM en %	Comp. n°	Inhibición con 3 μM en %
84	45	92	67
85	43	93	57
86	47	94	54
87	52	95	41
88	51	96	39
89	63	97	67
90	58	98	43
91	52	99	54

30

Reivindicaciones

1. Compuestos de pirimidina condensados de fórmula general (I)

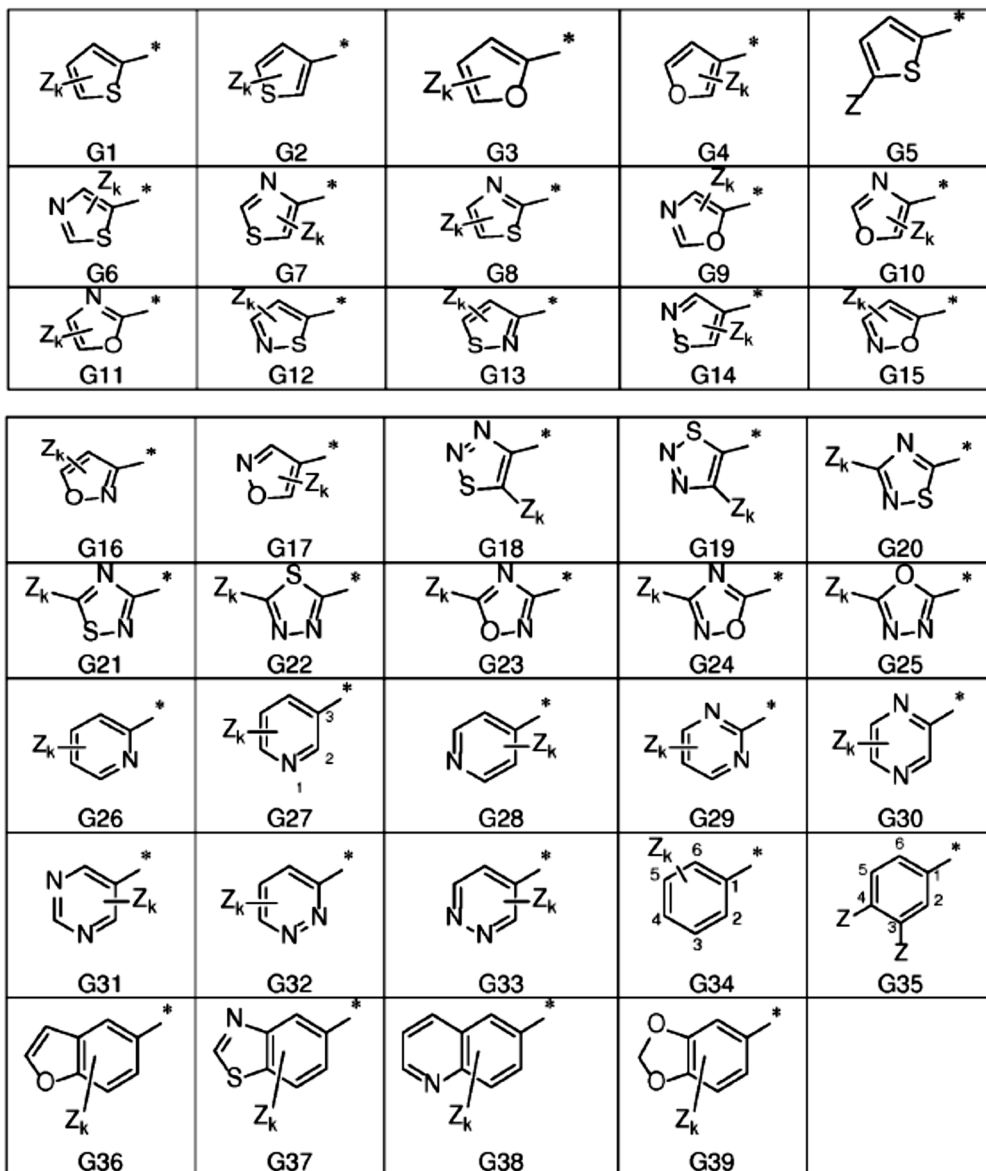


donde

- 5 G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z;
- Z es, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), S-alquilo(C₁-C₆), SO-alquilo(C₁-C₆), SO₂-alquilo(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo o ciano, donde los alquilos mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos;
- 10 R¹ es alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄);
- si el elemento estructural representa un enlace doble, entonces R² representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄);
- 15 si el elemento estructural representa un enlace simple, entonces R² representa R^{2a} y R^{2b}, que son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄), bajo la condición de que únicamente uno de R^{2a} y R^{2b} sea S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) o alquil(C₁-C₄)-S(O)_x-alquilo(C₁-C₄) al mismo tiempo, o donde R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros saturado o insaturado, o un heterociclo de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S, pudiendo el átomo de azufre estar oxidado para formar un agrupamiento químico SO o SO₂;
- 20 x es 0, 1 o 2;
- Q es fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X;
- X¹ se selecciona entre los siguientes agrupamientos químicos: L-CO₂R³, O-L-CO₂R³, O-L-COR⁴, NH-L-CO₂R³, y N((C₁-C₄)-alquilo)-L-CO₂R³;
- 25 R³ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
- R⁴ es NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, mientras que
- R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆) o un heterociclo de 3 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o
- 30 R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de 3 a 6 miembros, que opcionalmente contiene al menos otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y heterociclo que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre hidroxilo o alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado;
- 35 L es un enlace, un grupo alquilo(C₁-C₄) o alqueno(C₂-C₄) lineal o ramificado, pudiendo estos grupos alquilo o alqueno estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, amino o ciano; y
- 40 X es, independientemente entre sí, (alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), haloalcoxi(C₁-C₆), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, -NH₂, -NHálquilo(C₁-C₆), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, -NH-C(O)-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-alquilo(C₁-C₆), -C(O)-N(alquilo(C₁-C₆))₂, -S(O)₂-NH₂, -S-alquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆) o -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;

así como sales farmacológicamente tolerables, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos de los mismos.

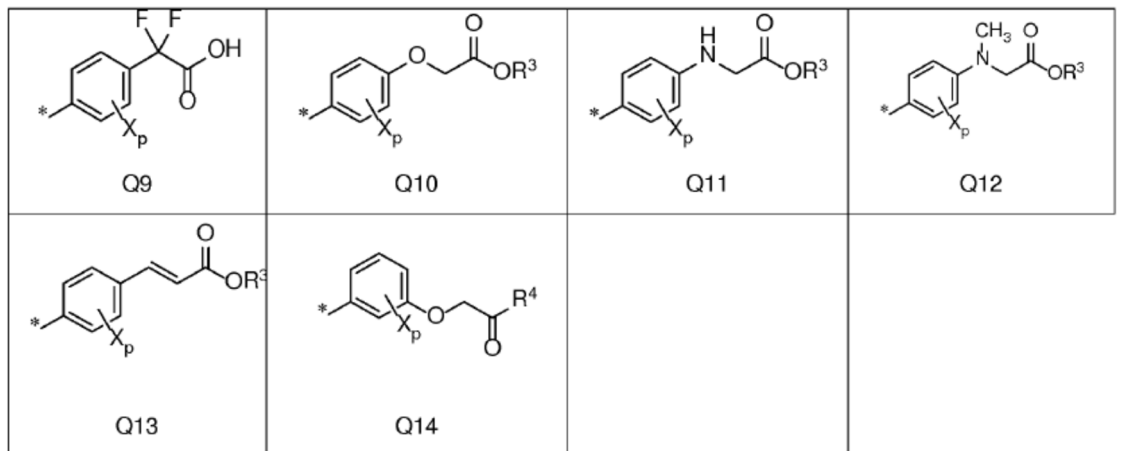
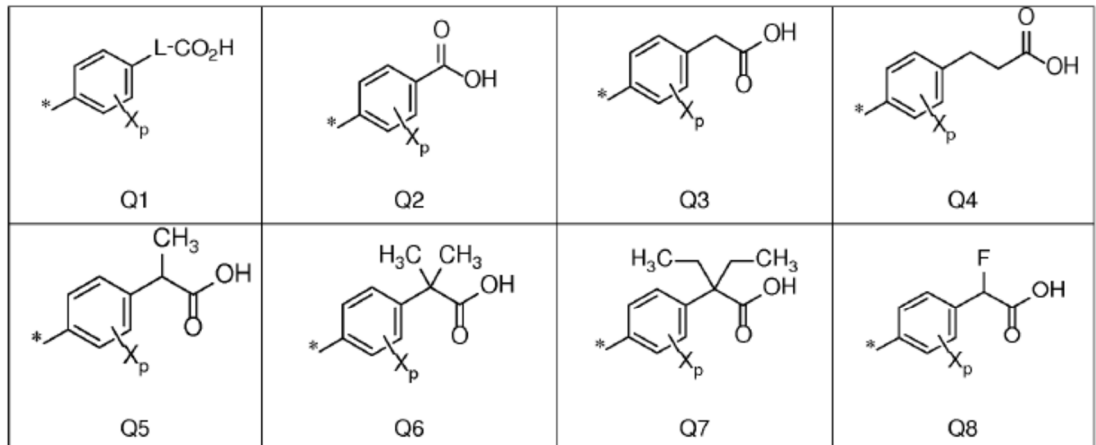
2. Compuestos de pirimidina condensados según la reivindicación 1, caracterizados porque G se selecciona entre fenilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirimidinilo, benzofuranilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, benzodioxazolilo.
3. Compuestos de pirimidina condensados según la reivindicación 1, caracterizados porque G se selecciona entre los siguientes grupos G1 a G39



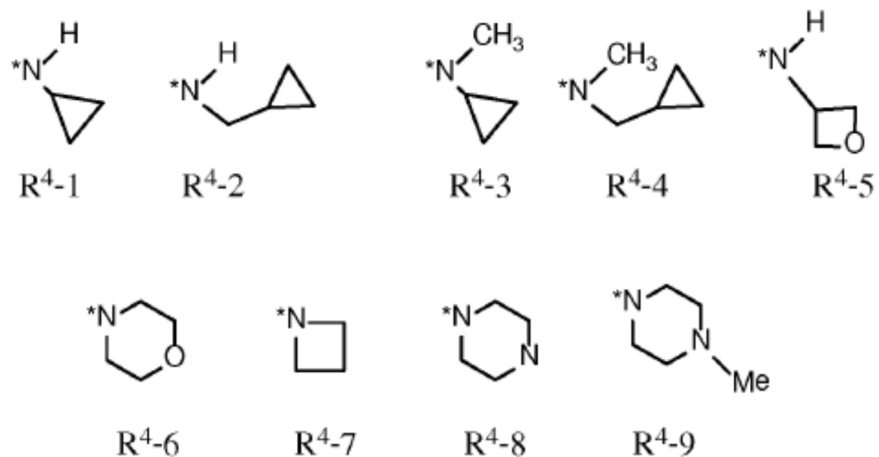
10 donde el sitio marcado con asterisco (*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo de pirimidina; y k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

4. Compuestos de pirimidina condensados según la reivindicación 3, caracterizados porque G se selecciona entre G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17, G26, G27, G28, G34, G35, G36, G37 y G38; Z es, independientemente entre sí, alcoxi(C₁-C₄), Cl, F, Br, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), haloalcoxi(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₄), SO-alquilo(C₁-C₄), SO₂-alquilo(C₁-C₄); Q es un fenilo sustituido con un sustituyente X¹ y opcionalmente con al menos un sustituyente X.

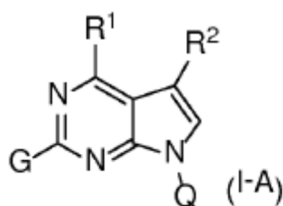
5. Compuestos de pirimidina condensados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque Q se selecciona entre los siguientes grupos Q1 a Q14, donde el sitio marcado con un asterisco indica el sitio de unión en el átomo de nitrógeno;



- 5 p es 0, 1, 2, 3 o 4;
R³ es hidrógeno o metilo o etilo;
R⁴ es NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHC₂H₅, NHCH(CH₃)₂, NHCH₂CH₂OH o uno de los siguientes grupos R⁴-1 a R⁴-9

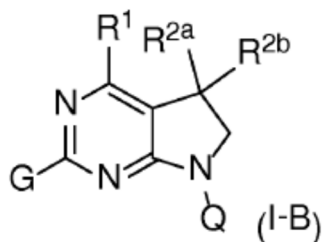


- 10 6. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de la siguiente fórmula general (I-A)



donde G , R^1 , R^2 y Q son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

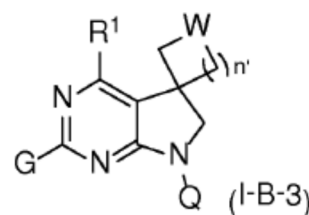
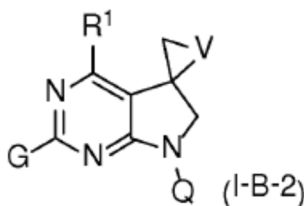
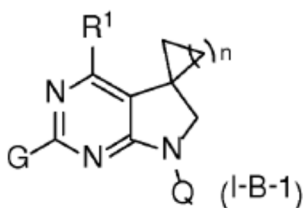
7. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de siguiente fórmula general (I-B)



5

donde G , R^1 , R^{2a} , R^{2b} y Q son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 7, de las siguientes fórmulas generales (I-B-1), (I-B-2) o (I-B-3)



10

donde G , R^1 y Q son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;

n representa 1, 2, 3 o 4;

n' representa 1, 2 o 3;

V representa N o $S(O)x'$;

W representa O, N o $S(O)x'$;

15

x' es 0, 1 o 2.

9. Medicamento que contiene al menos un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8.

20

10. Compuestos tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 8, en la forma presentada o en forma de sus ácidos o bases, o en forma de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezclas de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamentos para el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas entre las siguientes:
- 25 artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota, osteoartritis, psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano, uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, de pseudopólipos y pólipos juveniles, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial, hiperplasia prostática benigna, EPOC, bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, bronquiectasia, neumonía, fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia, cánceres, cánceres hematopoyéticos, linfoma de células B, linfoma de células T, leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, y gliomas, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, esteatosis hepática (no inducida por alcohol), y enfermedades cardiovasculares, en particular
- 30 arteriosclerosis, hipertensión arterial pulmonar, esquizofrenia, depresión, depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada,
- 35

enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, esclerosis lateral amiotrófica.

- 5 11. Compuestos para su uso como medicamentos según la reivindicación 10, seleccionándose las afecciones o enfermedades entre el siguiente grupo: enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel y los ojos, enfermedades y dolencias gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de los órganos internos; enfermedades hiperplásicas, enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, enfermedades del espectro fibrótico, cánceres, enfermedades metabólicas, trastornos psicológicos, y enfermedades del sistema nervioso periférico o central.

10