

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 019**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2014 PCT/EP2014/059342**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184069**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2014 E 14721891 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2997030**

54 Título: **Derivados de 6-amino-7-deaza-purina, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

14.05.2013 EP 13167606

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

11.12.2017

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**ANGIOLINI, MAURO;
BUFFA, LAURA;
MENICHINCHERI, MARIA;
MOTTO, ILARIA;
POLUCCI, PAOLO;
TRAQUANDI, GABRIELLA y
ZUCCOTTO, FABIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 646 019 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 6-amino-7-deaza-purina, proceso para su preparación y su uso como inhibidores de cinasa

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de 6-amino-7-deazapurina sustituidos, los cuales modulan la actividad de las proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención también proporciona métodos para la preparación de estos compuestos, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los métodos de tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

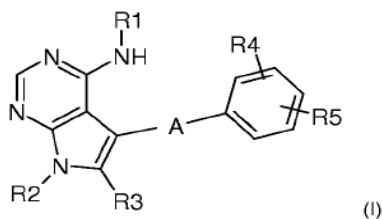
RET es un receptor trans-membrana de un solo paso que pertenece a la súper-familia de la tirosina cinasa (revisado en Arighi y col., *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16, 441-67). La porción extracelular de la proteína RET contiene cuatro repeticiones similares a cadherina dependientes de calcio involucradas en la unión de ligando y una región yuxtamembrana rica en cisteína necesaria para el plegado correcto del dominio extracelular de RET, mientras que la porción citoplasmática del receptor incluye dos subdominios tirosina cinasa. RET es el componente de señalización de un complejo multi-proteína: la unión de RET a los ligandos de la familia (GDNF, artemina, neurturina y persephina) del factor neurotrófico (GDNF) derivado de la línea celular glial a través de los co-receptores alfa (GFR α 1-4) de la familia de receptores GDNF específica del ligando induce la formación de dímeros de RET activos y la autofosforilación de los residuos tirosina específicos en el dominio citoplásmico. Estas tirosinas fosforiladas funcionan como sitios de acoplamiento para proteínas efector/adaptador, tales como PLC- γ , PI3K, Shc, Grb2, Src, Enigma, STAT3, que a su vez activan vías de señalización descendente, incluyendo Ras/Raf/ERK, PI3K/Akt/mTOR y PLC- γ /PKC. Durante la embriogénesis, la señalización RET es crítica para el desarrollo del sistema nervioso entérico y para la organogénesis del riñón (Schuchardt y col., *Nature*, 1994, 367, 380-3). En adultos, RET se expresa en tipos de células derivadas de la cresta neural, tales como células neuroendocrinas (células parafoliculares tiroideas y células medulares adrenales), ganglio periféricos, células de tracto urogenital y espermatogonia.

Se ha demostrado en diferentes cánceres humanos la expresión y/o actividad aberrante de RET.

El rol oncogénico de RET se describió por primera vez en el carcinoma de tiroides papilar (PTC) (Grieco y col., *Cell*, 1990,60, 557-63), el cual surge de las células tiroideas foliculares y es la malignidad tiroidea más común. Aproximadamente un 20-30% de las reorganizaciones cromosómicas somáticas de puerto PTC (translocaciones o inversiones) uniendo el promotor y las porciones 5' de genes no relacionados expresados constitutivamente con el dominio tirosina cinasa de RET (revisado en Greco y col., *Q.J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), conduciendo por tanto su expresión ectópica a las células tiroideas. Hasta la fecha, se han identificado doce socios de fusión diferentes, proporcionando todos ellos un dominio de interacción proteína/proteína que induce la dimerización de RET independiente del ligando y la actividad cinasa constitutiva. El papel de las reorganizaciones RET-PTC en la patogénesis de PTC se ha confirmado en ratones transgénicos (Santoro y col., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Recientemente, una inversión pericéntrica de 10,6 Mb en el cromosoma 10, donde se localiza el gen RET, ha sido identificada en aproximadamente el 2% de los pacientes de adenocarcinoma pulmonar, generando diferentes variantes del gen quimérico KIF5B-RET (Ju y col., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno y col., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi y col., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson y col., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Las transcripciones de fusión están altamente expresadas y todas las proteínas quiméricas resultantes contienen la porción N-terminal de la región espiral enrollada de KIF5B, que media la homodimerización, y el dominio cinasa RET completo. Ninguno de los pacientes RET positivos alberga otras alteraciones oncogénicas conocidas (tales como EGFR o la mutación K-Ras, o la translocación ALK), apoyando la posibilidad de que la fusión KIF5B-RET pueda ser una mutación conductora del adenocarcinoma pulmonar. El potencial oncogénico de KIF5B-RET ha sido confirmado mediante la transfección del gen de fusión en líneas celulares cultivada: de forma similar a lo que se observa con las proteínas de fusión RET-PTC, KIF5B-RET está constitutivamente fosforilado e induce la transformación NIH-3T3 y el crecimiento independiente de IL-3 de las células BA-F3. Sin embargo, se han identificado otras proteínas de fusión de RET en pacientes de adenocarcinoma, tales como la proteína CCDC6-RET, la cual se ha observado que juega un papel principal en la proliferación de la línea celular LC-2/ad de adenocarcinoma pulmonar humano (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876).

Además de las reorganizaciones de la secuencia RET, el aumento de mutaciones puntuales de función de los proto-oncogenes RET también son eventos conductores oncogénicos, como muestra el carcinoma medular de tiroides (MTC), el cual surge de células productoras de calcitonina parafolicular (revisado en: de Groot y col., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Alrededor del 25% de los MTC están asociados a neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN2), un grupo de síndromes cancerígenos hereditarios que afectan los órganos neuroendocrinos causados por mutaciones del punto de activación de la línea germinal de RET. En los subtipos MEN2 (MEN2A, MEN2B y MTC/FMTC familiar) las mutaciones de RET tienen una fuerte correlación fenotipo-genotipo definiendo diferentes agresividades del MTC y manifestaciones clínicas de la enfermedad. En el síndrome MEN2A las mutaciones involucran uno de los seis residuos cisteína (principalmente C634) localizados en la región extracelular rica en cisteína, conduciendo a la homodimerización independiente del ligando y la activación constitutiva de RET. Los pacientes desarrollan MTC a edad temprana (inicio a los 5-25 años) y pueden desarrollar también feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo. MEN2B es causado principalmente por la

- mutación M918T, la cual está localizada en el dominio cinasa. Esta mutación activa constitutivamente RET en su estado monomérico y altera el reconocimiento del sustrato por la cinasa. El síndrome MEN2B se caracteriza por una forma de MTC de inicio temprano (< 1 año) y muy agresivo, feocromocitoma (50% de pacientes) y ganglioneuromas. En FMTC la única manifestación de la enfermedad es MTC, produciéndose normalmente en edad adulta. Se han detectado muchas mutaciones diferentes, abarcando la totalidad del gen RET. El 75% restante de casos de MTC son esporádicos y aproximadamente el 50% de ellos albergan mutaciones somáticas de RET: la mutación más frecuente es M918T que, como en MEN2B, se asocia con el fenotipo más agresivo. Las mutaciones puntuales somáticas de RET también se han descrito en otros tumores como el cáncer colorrectal (Wood y col., Science, 2007,318, 1108-13) y carcinoma pulmonar de células pequeñas (Jpn. J. Cancer Res., 1995, 86, 1127-30).
- Se ha encontrado que los componentes de señalización de RET se expresan en tumores de mama primarios e interactúan funcionalmente con la vía del receptor- α de estrógeno en las líneas celulares del tumor de mama (Boulay y col., Cancer Res. 2008, 68, 3743-51; Plaza-Menacho y col., Oncogene, 2010, 29, 4648-57), mientras la expresión de RET y la activación mediante ligandos de la familia de GDNF puede jugar un papel importante en la invasión perineural en diferentes tipos de células cancerosas (Ito y col., Surgery, 2005, 138, 788-94; Gil y col., J Natl Cancer Inst., 2010, 102, 107-18; Iwahashi y col., Cancer, 2002, 94, 167-74).
- Muy recientemente se ha informado de la identificación de reorganizaciones de RET en un subgrupo de (xenoinjerto derivado de paciente) PDX establecido a partir de cáncer colorrectal. Aunque queda por definir la frecuencia de dicho evento en pacientes de cáncer colorrectal, estos datos sugieren un papel de RET como objetivo en esta indicación (Gozgit y col., AACR Annual Meeting2014).
- Dado el papel importante de RET en el cáncer humano, los inhibidores de RET tirosina cinasa pueden ser de alto valor terapéutico.
- Nuevos compuestos 7-(2'-sustituido- β -D-ribofuranosil)-4-amino-5-(sustituido-etin-1-il)-pirrolo[2,3-d]pirimidinaútiles en el tratamiento de infecciones víricas, se han dado a conocer en el documento WO2005/044835 a nombre de GenLabs TechnologiesInc.
- Nuevos derivados 9-ciclopentil-7-deaza-purina se han dado a conocer en el documento WO96/40686, a nombre de AbbottLaboratories. Estos compuestos son útiles para la inhibición de adenosina cinasa.
- Diversas 3-sustituidas-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-aminas se han dado a conocer como inhibidores de RET cinasa en el artículo de J. Med.Chem. 2012, 55 (10), 4872-4876, a nombre de AstraZeneca y la Universidadde Gothenburg.
- La síntesis y la actividad antitumoral de 7-deaza-2'-desoxiadenosinas 7-sustituidas se ilustra en Nucleosides,Nucleotides & Nucleic Acids, 2000, vol. 19 (1-2), p. 237-251.
- Varios ejemplos de pirrolopirimidinas y otros compuestos útiles en el tratamiento del cáncer como inhibidores de c-Src se discuten en Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 2008, vol. 8(3), p. 342-349.
- Varias proteínas inhibidoras de la tirosina cinasa útiles en el tratamiento contra el cáncer se revisan en Expert Opinion on TherapeuticPatents, 1997, vol. 7(6), p. 571-588.
- A pesar de estos desarrollos, aún existe la necesidad de agentes eficaces para el tratamiento de enfermedades como el cáncer.
- Ahora los presentes inventores han descubierto que compuestos de fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores de cinasa y son útiles en la terapia como agentes antitumorales.
- Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto 6-amino-7-deaza-purina sustituido representado por la fórmula (I)



donde:

R1 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o COR6, donde

R6 es metilo;

R2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), arilo, heteroarilo, un anillo heterocíclico de 3 a 4 o de 6 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno, azufre u oxígeno, y un anillo heterocíclico de 5 miembros donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno o azufre;

5 **R3** es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), heterocíclico, arilo o heteroarilo;

A es C=C;

R4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido o ciano;

R5 es un grupo -L-R7, donde

10 **R7** es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal, cicloalquilo (C₃-C₈) y arilo; y

Les -CON(Y)-, -NHCO-, -SO₂N(Y)-, -NHSO₂-, -NHCOCH₂-, -CH₂CONH-, donde

Yes hidrógeno o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, Y y R7 pueden formar un heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, azufre u oxígeno;

15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que

si L es -CH₂CONH-, entonces R2 es diferente de hidrógeno, y que

se excluye un compuesto donde R2 es cicloalquilo (C₅).

La presente invención proporciona también métodos de preparación de compuestos 6-amino-7-deazapurina sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

La presente invención proporciona también un compuesto para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente RET, familia RAF, proteína cinasa C en isoformas diferentes, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, EphA, EphB, FLT3, KIT, LCK, LYN, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, PAK-4, P38 alpha, TRKA, TRKB, VEGFR, más particularmente cinasas de la familia RET, lo que comprende la administración a un mamífero necesitado del mismo, más particularmente un humano, de una cantidad eficaz de un compuesto 6-amino-7-deazapurina representado por la fórmula (I) como se define arriba.

Una realización preferida de la presente invención es para tratar una enfermedad causada por/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos autoinmunes y trastornos neurodegenerativos.

Otra realización preferida de la presente invención es para tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer de tiroides, tal como carcinoma de tiroides papilar y carcinoma de tiroides medular, y sarcoma de Kaposi.

Otra realización preferida de la presente invención es para tratar trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Otra realización preferida de la presente invención es para tratar infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

Otra realización preferida de la presente invención es para tratar trastornos inmunes que incluyen pero sin limitarse a: rechazo de trasplante, trastornos cutáneos como psoriasis, alergias, asma y trastornos de mediación inmune como artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad de Crohn y esclerosis lateral amiotrófica.

Otra realización preferida de la presente invención es para tratar trastornos neurodegenerativos que incluyen pero sin limitarse a: enfermedad de Alzheimer, enfermedad nerviosa degenerativa, encefalitis, derrame, enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington y enfermedad de Pick.

- 5 Además, la realización de la presente invención proporciona también inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

Asimismo, la realización de la presente invención comprende también someter al mamífero necesitado de los mismos a una terapia de radiación o régimen quimioterapéutico en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

- 10 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos – p. ej. citostáticos o citotóxicos –, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros
20 inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I y/o inhibidores de la topoisomerasa II.

Además la invención proporciona un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la proteína de la familia RET que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba.

- 25 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para el uso como un medicamento.

- 30 Además, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

- 35 Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) per se, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, pro-fármacos, portadores, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (IA) o (IB) per se, así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico que los comprenda, la presente invención incluye todos los compuestos de fórmula (I) donde A es respectivamente un triple enlace carbono-carbono (IA) o un doble enlace carbono-carbono (IB).

- 40 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en el cual se convierte *in vivo* este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo tras la administración a un mamífero necesitado del mismo. Típicamente, sin representar sin embargo un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede convertirse en una variedad de compuestos, incluyendo por ejemplo derivados más solubles como derivados hidroxilados, los cuales se excretan más fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que
45 tenga lugar, cualquiera de estos derivados hidroxilados se puede considerar un metabolito de los compuestos de fórmula (I).

Los pro-fármacos son cualquier compuesto unido covalentemente el cual libera *in vivo* el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula (I).

- 50 Si un centro estereogénico u otra forma de un centro asimétrico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro estereogénico se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran
55 dentro del alcance de esta invención.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas.

Con el término "alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Con el término "alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo.

15 Con el término "cicloalquilo (C₃-C₈)" se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 8 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles pero no tiene un sistema electrónico completamente conjugado.

20 Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno. El anillo cicloalquilo (C₃-C₈) también puede estar opcionalmente fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no-aromáticos.

25 Con el término "heterociclilo" se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, tetrahidropirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina y morfolina. El anillo heterociclilo también puede estar opcionalmente fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no-aromáticos.

Con el término "alqueno (C₂-C₈)" se indica una cadena de hidrocarburo alifático (C₂-C₈) que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y 1- o 2-butenilo.

30 Con el término "alquino (C₂-C₈)" se indica una cadena de hidrocarburo alifático (C₂-C₈) que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a ellos, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1- o 2-butinilo.

35 El término "arilo" se refiere a hidrocarburos mono-, bi- o poli-carbocíclicos con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático"; donde el término "aromático" se refiere a un sistema electrónico completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, fenilo, bifenilo, α- o β-naftilo, α- o β-tetrahidronaftalenilo, difenilo y grupos indanilo. El anillo arilo también puede estar opcionalmente fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no-aromáticos.

40 El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo también puede estar opcionalmente fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos y no-aromáticos. Son ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, cinolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzopiranelo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo y 2,3-dihidroquinoxalinilo.

45 De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquiera de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ y R₇ anteriores puede estar sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo (C₁-C₈), alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alquilheterociclilo, alquilheterocicilalquilo, cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxilo, polihidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, heterociciloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalquenoiloxi, heterocicilcarboniloxi, alquilidenoaminooxi, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo oxycarbonilo, amino, heterocicilalquilo oxycarbonilamino, ureido, alquilamino, aminoalquilo, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterocicilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo,

5 arilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, alcocixarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterocicilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

Con el término "halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

10 Con el término "alquilo polifluorado" o "alcoxi polifluorado" se indica cualquiera de los grupos alcoxi o alquilo (C₁-C₈) lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo y trifluorometoxi.

Con el término "hidroxialquilo" se indica cualquiera de los alquilo (C₁-C₈) anteriores que poseen un grupo hidroxilo como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

15 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como por ejemplo, "arilamino" se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido adicionalmente por arilo, donde arilo es como se define arriba.

Asimismo, cualquiera de los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcocixarbonilo, alcocixarbonilamino, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilamino y cicloalquiloxicarbonilo, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterocicilo son como se define arriba.

20 Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R1 y R3 son hidrógeno,

25 R2 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), un anillo heterocicilo de 3 a 4 o de 6 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno, azufre u oxígeno, y un anillo heterocicilo de 5 miembros donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno o azufre;

R4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano o metilo,

R5 es un grupo -L-R7, donde:

R7 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo (C₃-C₈) y arilo, y

L es -CON(Y)-, -NHCO-, -CH₂CONH-, -NHCOCH₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, donde Y es como se define arriba.

30 Los compuestos específicos preferidos (cmpd) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son los compuestos listados abajo:

N-[3-(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-benzenosulfonamida (cmpd 3),

N-[3-(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-metanosulfonamida (cmpd 4),

N-{3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}ciclopropanosulfonamida (cmpd 5),

35 3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-ciclopropilbenzenosulfonamida (cmpd 6),

3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-metilbenzenosulfonamida (cmpd 7),

3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-fenilbenzenosulfonamida (cmpd 8),

N-{3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}benzamida (cmpd 9),

N-{3-[(4-amino-7-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}benzamida (cmpd 10),

40 N-[3-(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (cmpd 11),

2-[3-(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-acetamida (cmpd 12),

N-{3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}ciclopropanocarboxamida (cmpd 13),

N-{3-[(4-amino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}acetamida (cmpd 14),

- 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 15),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-fenilbenzamida (cmpd 16),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-metilbenzamida (cmpd 17),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]benzamida (cmpd 18),
 5 3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-iletinitil)-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-
 benzamida(cmpd 19),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-terc-butilbenzamida (cmpd 20),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopentilbenzamida (cmpd 21),
 {3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona (cmpd 22),
 10 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-(propan-2-il)benzamida (cmpd 23),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida (cmpd 24),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-4-(trifluorometil)benzamida (cmpd 25),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-3-fluorobenzamida (cmpd 26),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-4-fluorobenzamida (cmpd 27),
 15 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-3-chlorobenzamida (cmpd 28),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-4-chlorobenzamida (cmpd 29),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-3-metilbenzamida (cmpd 30),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-4-metilbenzamida (cmpd 31),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-3-metoxibenzamida (cmpd 32),
 20 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-4-metoxibenzamida (cmpd 33),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-3-(trifluorometoxi)benzamida (cmpd 34),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]fenil}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (cmpd 35),
 3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 36),
 3-[[4-amino-7-(2-hidroxietyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 37),
 25 3-[[4-amino-7-(2-aminoetyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 38),
 3-[[4-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 39),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 40),
 5-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (cmpd 41),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 42),
 30 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 43),
 5-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida (cmpd 44),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinitil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 45),
 3-[[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 46),
 3-[[4-amino-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 47),
 35 3-[[4-amino-7-(2-metoxietyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 48),
 3-[[7-[2-(acetilamino)etil]-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 49),
 3-[[4-amino-7-(2-amino-2-oxoetyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 50),

- 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 51),
 3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 52),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 53),
 3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 54),
 5 3-[[4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 55),
 3-[[4-amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 56),
 3-[[4-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 57),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 58),
 10 3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 59),
 3-[[4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 60),
 3-[[4-amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 61),
 3-[[4-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 62),
 15 N-ciclopropil-3-[[4-(metilamino)-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]benzamida (cmpd 63),
 3-[[4-(acetilamino)-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 64),
 2-(3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]fenil)-N-fenilacetamida (cmpd 65),
 3-[[4-amino-7-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 66),
 3-[[4-amino-7-[2-(formilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 67),
 20 3-[[4-amino-7-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 68),
 3-[[4-amino-7-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 69),
 3-[[4-amino-7-(3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 70),
 3-[[4-amino-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 71),
 3-[[4-amino-7-(furan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 72),
 25 3-[[4-amino-7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 73),
 3-[[4-amino-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 74),
 3-[[4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 75),
 3-[[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 76),
 3-[[4-amino-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 77),
 30 4-(4-amino-5-[[3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]etnil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidino-1-carboxilato de etilo (cmpd 78),
 2-(3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]fenil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (cmpd 79),
 2-(3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]fenil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida (cmpd 80),
 35 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-4-metilbenzamida (cmpd 81),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}benzamida (cmpd 82),
 5-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida (cmpd 83),
 3-[[4-amino-7-(2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 84),

- 3-[[4-amino-7-(butan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 85),
 3-[[4-amino-7-(2-fluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 86),
 3-[[4-amino-7-etil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 87),
 3-[[4-amino-7-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 88),
 5 3-[[4-amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 89),
 3-[[4-amino-7-(piridin-4-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 90),
 3-[[4-amino-7-(piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 91),
 3-[[4-amino-7-(3,3,3-trifluoropropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 92),
 3-[[4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 93),
 10 3-[[4-amino-7-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 94),
 3-[[4-amino-7-(ciclobutilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 95),
 3-[[4-amino-7-(ciclohexilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 96),
 3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-(ciclopropilmetil)benzamida (cmpd 97),
 4-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 98),
 15 3-[[4-amino-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 99),
 3-[[4-amino-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 100),
 3-[[4-amino-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 101),
 3-[[4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 102),
 3-[[4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 103),
 20 3-[[4-amino-7-(cianometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 104),
 3-[[4-amino-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 105),
 3-[[4-amino-7-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 106),
 3-[[4-amino-7-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 107),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-4-ciano-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 108),
 25 3-[[4-amino-7-(1-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 109),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]benzamida (cmpd 110),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzenosulfonamida (cmpd 111), y
 2-(3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]fenil)-N-ciclopropilacetamida (cmpd 113).

30 La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica actual y los materiales de partida fácilmente disponibles. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero aquellos con conocimientos habituales de la técnica reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá la adaptabilidad de otras reacciones a las que se hace referencia aquí o son conocidas en la técnica para la preparación de otros compuestos de la invención.

40 Los compuestos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida de fácil acceso usando los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos de acuerdo con procedimientos bien

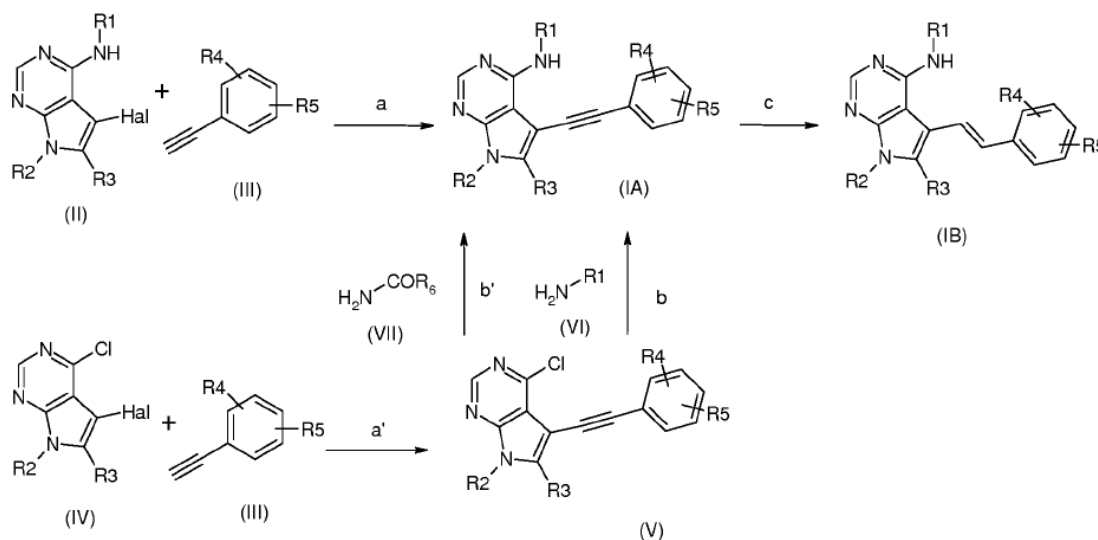
conocidos. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (p. ej. temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante optimización de procedimientos de rutina. Adicionalmente, como resulta evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. Los grupos protectores adecuados para varios grupos funcionales, así como las condiciones apropiadas para la protección y desprotección de grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T.W.Greene y P.G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, y las referencias citadas aquí.

Los compuestos de cada fórmula general se pueden seguir transformando en otros compuestos de la misma fórmula general de acuerdo con métodos bien conocidos en la bibliografía, como se indica en la sección experimental.

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con los procesos sintéticos generales descritos a continuación en los Esquemas 1 a 13.

La preparación general de los compuestos de fórmula (IA) y (IB) y las sales de los mismos, objeto de la presente invención, donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba, se muestra en el Esquema 1 siguiente.

Esquema 1



De acuerdo con el Esquema 1 anterior, un proceso de la presente invención comprende las etapas siguientes:

Etapa a) reacción de un derivado de fórmula (II), donde R1, R2 y R3 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, preferentemente yodo, con un compuesto de fórmula (III), donde R4 y R5 son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (IA), donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

alternativamente:

Etapa a') reacción de un compuesto de fórmula (IV) donde R2, R3 y Hal son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (III) como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (V) donde R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba; y

Etapa b) reacción del compuesto resultante de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), donde R1 es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, para obtener un compuesto de fórmula (IA), donde R1 es un alquilo (C₁-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido y R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

o:

Etapa b') reacción del compuesto resultante de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII), donde R6 es como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (IA), donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

después:

Etapa c) reducción del compuesto resultante de fórmula (IA), obtenido mediante la etapa a) o las etapas a') y b) o b'), en el correspondiente compuesto de fórmula (IB), donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en otro compuesto de fórmula (IA) o (IB), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto (IA) o (IB) libre.

5 De acuerdo con las etapas a) y a') del Esquema 1, la reacción de un compuesto de fórmula (II) o (IV) con un compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado, como acetonitrilo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o N,N-dimetilformamida en presencia de una base como trietilamina, con yoduro de cobre y con un catalizador de paladio, como dicloruro de (trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

De acuerdo con la etapa b) del Esquema 1 la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido a una temperatura en el intervalo entre 60 hasta 150°C durante un tiempo en el intervalo entre 1 y 24 h en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

15 De acuerdo con la etapa b') del Esquema 1 la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano en presencia de un carbonato de cesio o sodio o potasio, en presencia de un catalizador como acetato de paladio en presencia de un ligando como Xantphos (4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno) a una temperatura en el intervalo entre 60 hasta 150°C durante un tiempo en el intervalo entre 1 y 24 h en condiciones térmicas clásicas a reflujo o en un aparato de microondas a una temperatura en el intervalo entre 50 hasta 100°C.

25 De acuerdo con la etapa c) del Esquema 1, la conversión de un compuesto de fórmula (IA) en el correspondiente compuesto de fórmula (IB) se puede llevar a cabo por reacción con hidrógeno molecular, en presencia de un catalizador como el catalizador Lindlar, carbonato de paladio o calcio, carbonato de bario, sulfato de bario o en presencia de quinolina en un disolvente apropiado como metanol, etanol, 1,4-dioxano, hexano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente o alternativamente por reducción con 1,4-ciclohexadieno en N,N-dimetilformamida, con hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano o con Red-Al en éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo entre -78°C hasta temperatura ambiente.

30 Como se indica arriba, los compuestos de fórmula (IA) o (IB), los cuales se preparan de acuerdo con los procesos objeto de la presente invención, se puede convertir convenientemente en otros compuestos de fórmula (IA) o (IB) operando de acuerdo con condiciones sintéticas bien conocidas, siendo los siguientes ejemplos de posibles conversiones:

conv. 1) convirtiendo los compuestos de fórmula (IA) o (IB) en otros compuestos de fórmula (IA) o (IB) mediante la eliminación del grupo protector, como se indica en la sección experimental (p. ej. Ejemplo 5);

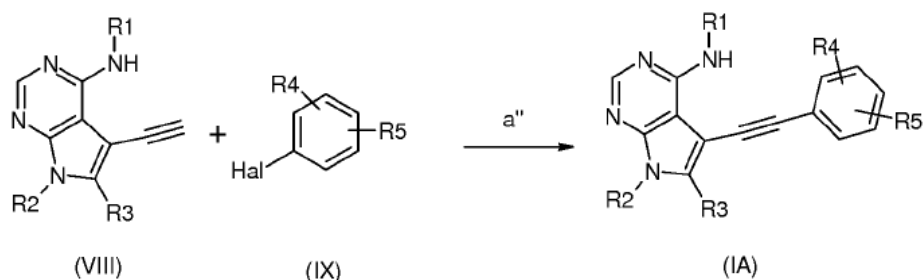
35 **conv. 2)** sometiendo los compuestos de fórmula (IA) o (IB) a aminación reductiva, como se indica en la sección experimental (p. ej. Ejemplo 6);

conv. 3) sometiendo los compuestos de fórmula (IA) o (IB) a alquilación, como se indica en la sección experimental (p. ej. Ejemplo 7).

Alternativamente:

40 la preparación general de los compuestos de fórmula (IA) y las sales de los mismos, objeto de la presente invención, donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba, se pueden llevar a cabo como se describe en el Esquema 2 siguiente.

Esquema 2



De acuerdo con el Esquema 2 anterior, un proceso de la presente invención comprende la etapa a'':

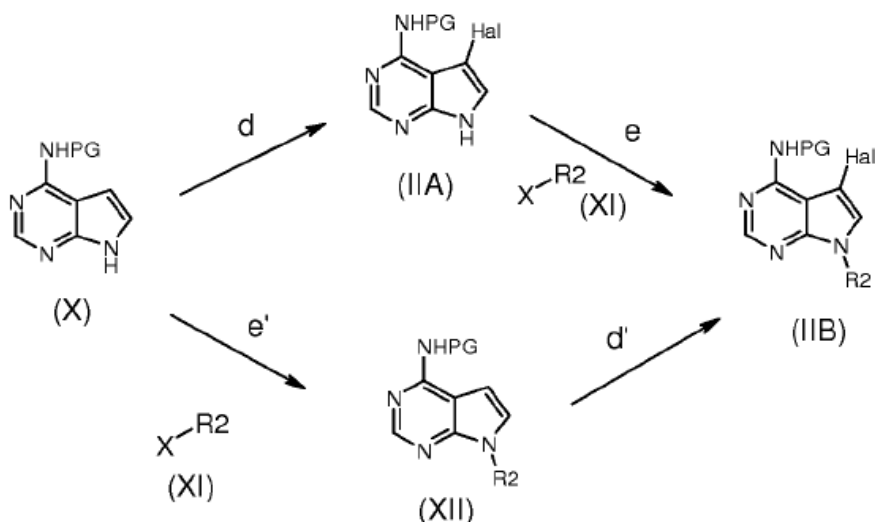
Etapa a") reacción de un derivado de fórmula (VIII), donde R1, R2 y R3 son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (IX), donde R4 y R5 son como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (IA), donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

5 De acuerdo con la etapa a") del Esquema 2, la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IX) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como acetonitrilo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o N,N-dimetilformamida en presencia de una base como trietilamina, con yoduro de cobre y con un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

10 Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos los cuales se pueden obtener fácilmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo como se indica en la sección experimental.

El Esquema 3 siguiente muestra la preparación de los compuestos de fórmula (II), donde Hal es yodo o bromo, R1 es un grupo PG, donde PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado como un grupo dimetilaminoimino, R2 y R3 son hidrógeno, según la fórmula (IIA), y de compuestos de la fórmula (II), donde Hal es yodo o bromo, R1 es un grupo PG, donde PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado como un grupo dimetilaminoimino, R3 es hidrógeno y R2 es como se define arriba excepto hidrógeno, según la fórmula (IIB).

Esquema 3



20 En el Esquema 3 anterior, R2 es como se define arriba excepto hidrógeno, Hal es yodo o bromo, X es cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, triflato, hidroxilo, ácido borónico o éster boronato y PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado para proteger selectivamente el grupo amino, tal como el grupo dimetilaminoimino.

De acuerdo con el Esquema 3, los compuestos de fórmula (IIA) se pueden preparar por halogenación de los compuestos de la fórmula (X), donde PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado para proteger selectivamente los grupos amino, tal como el grupo dimetilaminoimino, según se representa en la etapa d).

25 De acuerdo con el mismo Esquema 3, un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (IIB) comprende las etapas siguientes:

Etapa d) halogenación de los compuestos de fórmula (X), donde PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado para proteger selectivamente un grupo amino, tal como el grupo dimetilaminoimino, obteniendo así los compuestos de fórmula (IIA) donde PG es como se define arriba y Hal es bromo o yodo;

30 Etapa e) reacción de los compuestos resultantes de fórmula (IIA) donde PG y Hal son como se define arriba, con los compuestos de fórmula (XI), donde R2 es como se define arriba excepto hidrógeno y X es cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, triflato, hidroxilo, ácido borónico o éster boronato, obteniendo así los compuestos de fórmula (IIB) donde R2 es diferente de hidrógeno.

35 Alternativamente, la etapa de alquilación e') se puede llevar a cabo en primer lugar en compuestos de fórmula (X), obteniendo así los compuestos de fórmula (XII), donde R2 es como se define arriba excepto hidrógeno y PG son como se define arriba, y la etapa de halogenación d') se puede llevar a cabo en segundo lugar sobre los compuestos resultantes de fórmula (XII), obteniendo así los compuestos anteriores de fórmula (IIB), donde R2 es diferente de hidrógeno.

Los compuestos donde PG es un grupo protector se pueden preparar a partir de los compuestos donde PG es hidrógeno, de acuerdo con métodos bien conocidos en la bibliografía.

De acuerdo con las etapas d) y d') de la presente invención, los intermedios (X) o (XII) se someten a halogenación con N-yodosuccinimida para obtener respectivamente los compuestos de fórmula (IIA) o (IIB), donde Hal es yodo, o con N-bromosuccinimida o piridina hidrobromuro perbromuro para obtener respectivamente los compuestos de fórmula (IIA) o (IIB), donde Hal es bromo. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente apropiado, como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, cloroformo o tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 80°C, operando en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción para obtenerlos compuestos de fórmula (IIA) o (IIB), donde Hal es yodo, se puede llevar a cabo con yodo molecular, con o sin la presencia de hidrato de potasio en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida o mezclas agua-metanol, a temperatura ambiente, o con yodo en presencia de acetato de plata o trifluoroacetato en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 70°C. La reacción se puede llevar a cabo también con monocloruro de yodo, con o sin la presencia de carbonato de sodio o potasio, en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano o diclorometano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

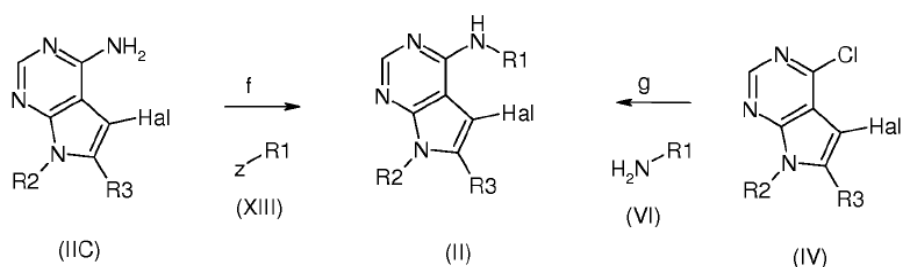
De acuerdo con las etapas e) y e') de la presente invención, la reacción de los compuestos (X) o (IIA) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es yodo, bromo, cloro, mesilato, tosilato o triflato y R2 es como se define arriba excepto hidrógeno, se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio, sodio o potasio o hidruro sódico en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción de los compuestos (X) o (IIA) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es hidroxilo, puede llevarse a cabo por reacción de Mitsunobu en presencia de azodicarboxilato de dietilo o diisopropilo y trifenilfosfina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta 70°C.

En otra ruta alternativa, la reacción de los compuestos (X) o (IIA) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es ácido borónico o éster boronato, se puede llevar a cabo en presencia de acetato de cobre, 2,2'-bipiridilo y carbonato de sodio en N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo entre 70 hasta 120°C o con óxido de cobre en metanol a reflujo.

Yoduro de alquilo, bromuro, cloruro, mesilato, triflato, hidroxilo y arilo, heteroarilo, derivados heterocíclicos borónicos empleados como reactivos en las etapas e) y e') mencionadas arriba son compuestos disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía.

Otra realización de la presente invención se proporciona en el Esquema 4 siguiente, el cual muestra la preparación de los compuestos de fórmula (II), donde R1 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), y R2 y R3 son como se define arriba.

Esquema 4



En el Esquema 4 anterior, R1, R2 y R3 son como se define arriba, Hal es yodo o bromo. En compuestos (XIII) Z es yodo, bromo, cloro, mesilato, tosilato o triflato y R1 es como se define arriba, excepto hidrógeno. En compuestos (VI) R1 es hidrógeno o un grupo sustituido opcionalmente seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado o cicloalquilo (C₃-C₆).

De acuerdo con el Esquema 4, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante las reacciones siguientes:

Etapa f) alquilación de los compuestos de fórmula (IIC), donde R2 y R3 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, con los compuestos de fórmula (XIII), donde R1 es alquilo (C₁-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) y Z es yodo, bromo, cloro, mesilato, tosilato o triflato, obteniendo así los compuestos de fórmula (II), donde R1, R2, R3 y Hal son como se define arriba;

alternativamente:

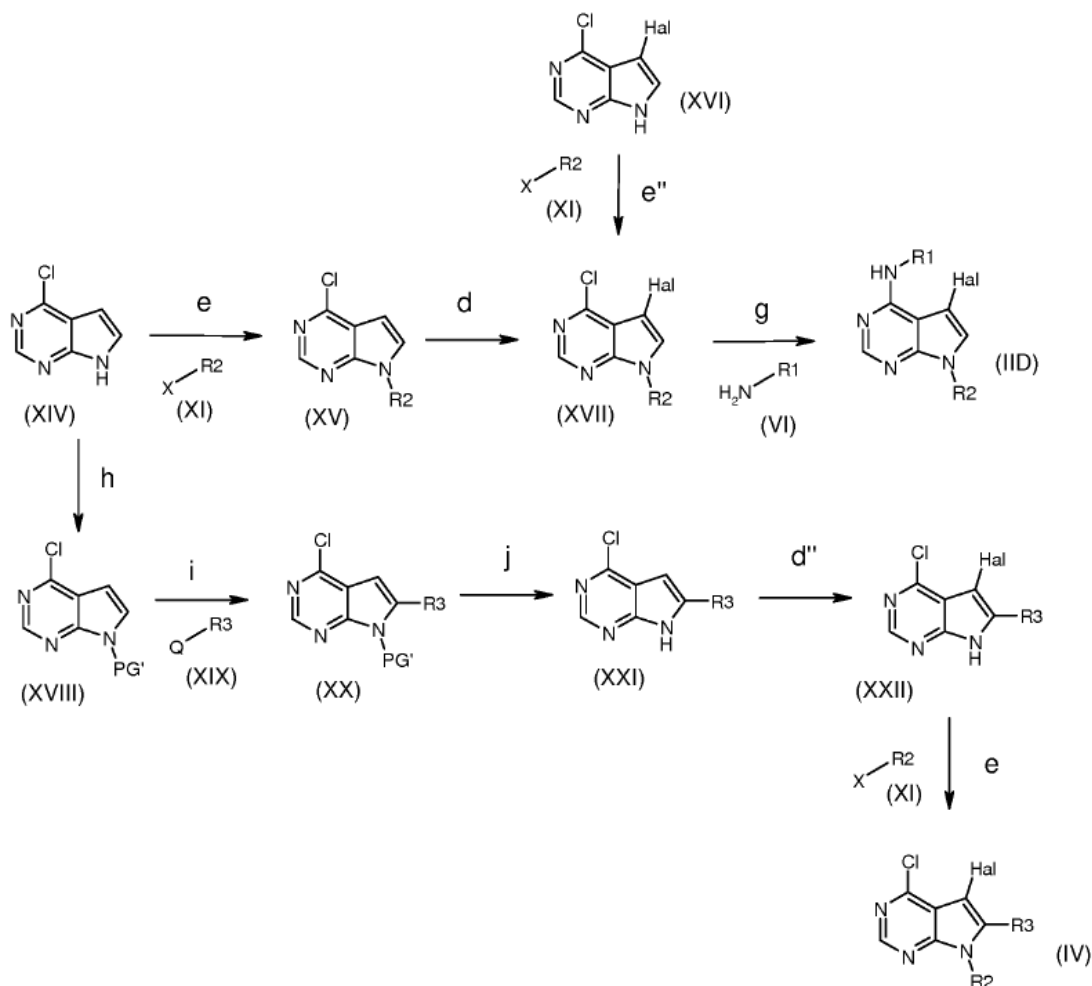
Etapa g) reacción de los compuestos de fórmula (IV) donde R2 y R3 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, con los compuestos de fórmula (VI) donde R1 es como se define arriba, obteniendo así los compuestos de fórmula (II).

5 De acuerdo con la etapa f) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como hidruro sódico en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida o en presencia de hidruro sódico o potásico en un disolvente apropiado tal como mezclas agua-etanol a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

10 De acuerdo con la etapa g) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano a una temperatura en el intervalo entre 70°C hasta reflujo, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

15 Otra realización de la presente invención se proporciona en el Esquema 5 presentado, el cual muestra la preparación de los compuestos de fórmula (II), donde R1 es hidrógeno o alquilo (C₁-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈), R2 es como se define arriba, R3 es hidrógeno y Hal es yodo o bromo, según la fórmula (IID). El Esquema 5 muestra también la preparación de los compuestos de fórmula (IV), presentado en el Esquema 4 anterior, partiendo del intermedio común (XIV).

Esquema 5



En el Esquema 5 anterior, R1, R2 y R3 son como se define arriba, Hal es yodo o bromo, PG' es un grupo protector apropiado, tal como un grupo bencenosulfonilo.

20 De acuerdo con el Esquema 5, los compuestos de fórmula (IID) se pueden preparar mediante las reacciones siguientes:

Etapa e): reacción de los compuestos de fórmula (XIV) con los compuestos de fórmula (XI) para obtener los compuestos de fórmula (XV), donde R2 es como se define arriba, y

Etapa d): halogenación de los compuestos resultantes de fórmula (XV) para obtener los compuestos de fórmula (XVII), donde R2 es como se define arriba.

Alternativamente:

5 Etapa e''): reacción de los compuestos de fórmula (XVI) con los compuestos de fórmula (IX) para obtener directamente los compuestos de fórmula (XVII), como se define arriba.

Después:

Etapa g): sustitución nucleofílica de los compuestos de fórmula (XVII) con los compuestos de fórmula (VI) para obtener los compuestos de fórmula (IID), donde R1 y R2 son como se define arriba.

10 De acuerdo con la Etapa e) y la Etapa e'') de la presente invención, llevada a cabo en compuestos de fórmula (XIV) y (XVI), la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada como carbonato de cesio, sodio o potasio en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción de los compuestos (XIV) o (XVI) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es hidroxilo, se puede llevar a cabo mediante la reacción de Mitsunobu en presencia de azodicarboxilato de dietilo o diisopropilo y trifenilfosfina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta 70°C.

15 En otra ruta alternativa, la reacción de los compuestos (XIV) o (XVI) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es un ácido borónico o éster boronato, se puede llevar a cabo en presencia de acetato de cobre, 2,2'-bipiridilo y carbonato de sodio en N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo entre 70 hasta 120°C o con óxido de cobre en metanol a reflujo.

20 Yoduro de alquilo, bromuro, cloruro, mesilato, triflato, hidroxilo y arilo, heteroarilo, derivados heteroaril o heterociclic borónicos empleados como reactivos en la Etapa e) mencionada arriba son compuestos disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía.

25 De acuerdo con la Etapa d) de la presente invención, los intermedios (XV) se someten a halogenación con N-yodosuccinimida para obtener los compuestos de fórmula (XVII) donde Hal es yodo, o con N-bromosuccinimida o piridina hidrobromuro perbromuro para obtener los compuestos de fórmula (XVII), donde Hal es bromo. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado, como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, cloroformo o tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 70°C, operando en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción para obtener los compuestos de fórmula (XVII), donde Hal es yodo, se puede llevar a cabo con yodo molecular, con o sin la presencia de hidrato de potasio en un disolvente apropiado como N,N-dimetilformamida o mezclas agua-metanol, a temperatura ambiente, o con yodo en presencia de acetato de plata o trifluoroacetato de plata en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 80°C. La reacción se puede llevar a cabo también con monocloruro de yodo, con o sin la presencia de carbonato de sodio o potasio, en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano o diclorometano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

30 De acuerdo con la Etapa g) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano a una temperatura en el intervalo entre 80°C hasta reflujo, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

40 De acuerdo con el Esquema 5 anterior, un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (IV) comprende las etapas siguientes:

Etapa h): introducción del grupo protector PG' para obtener los compuestos de fórmula (XVIII) donde PG' es un grupo protector apropiado, tal como un grupo bencenosulfonilo;

45 Etapa i): reacción de los compuestos de fórmula (XVIII) con los compuestos de fórmula (XIX) donde R3 es un alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado opcionalmente sustituido y Q es yodo, cloro o bromo, para obtener los compuestos de fórmula (XX), donde R3 y PG' son como se define arriba;

Etapa j): eliminación del grupo protector PG' para obtener los compuestos de fórmula (XXI) donde R3 es como se define arriba;

50 Etapa d''): halogenación de los compuestos de fórmula (XXI) para obtener los compuestos de fórmula (XXII) donde R3 y PG' son como se define arriba y Hal es yodo o bromo;

Etapa e): reacción de los compuestos de fórmula (XXII) con los compuestos de fórmula (XI) donde X y R2 son como se define arriba, para obtener los compuestos de fórmula (IV) donde R2, R3 y Hal son como se define arriba.

De acuerdo con la Etapa h) del Esquema 5 de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo con un disolvente apropiado tal como cloruro de bencenosulfonilo, en presencia de una base apropiada tal como carbonato de cesio, en un disolvente apropiado tal como N,N'-dimetilformamida, a temperatura ambiente.

5 De acuerdo con la etapa i) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en un reactivo apropiado tal como yoduro o bromuro de alquilo en presencia de una base tal como litio diisopropilamida, en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano seco, a una temperatura en el intervalo desde -78°C hasta 0°C.

De acuerdo con la Etapa j) del Esquema 5, el grupo protector PG' se hidroliza en medio básico, por ejemplo con hidrato de sodio en una mezcla tetrahidrofurano/metanol a temperatura ambiente para obtener los compuestos de fórmula (XXI).

10 De acuerdo con la etapa d") del Esquema 5, los intermedio (XXI) se someten a halogenación con N-yodosuccinimida para obtener los compuestos de fórmula (XVII) donde Hal es yodo, o con N-bromosuccinimida o piridina hidrobromuro perbromuro para obtener los compuestos de fórmula (XXII), donde Hal es bromo. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente apropiado, como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, cloroformo o tetrahidrofurano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 80°C, operando en condiciones
15 térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción para obtener los compuestos de fórmula (XXII), donde Hal es yodo, se puede llevar a cabo con yodo molecular con o sin la presencia de hidrato de potasio en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o mezclas agua-metanol, a temperatura ambiente, o con yodo en presencia de acetato de plata o trifluoroacetato de plata en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta
20 80°C. La reacción se puede llevar a cabo también con monocloruro de yodo, con o sin la presencia de carbonato de sodio o potasio, en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano o diclorometano, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

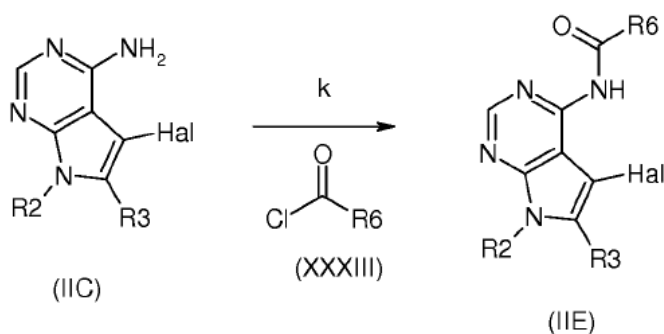
25 De acuerdo con la Etapa e) del Esquema 5, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de de una base como carbonato de cesio, sodio o potasio en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 70°C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas. Alternativamente, la reacción de los compuestos de fórmula (XXII) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es hidroxilo, puede llevarse a cabo por reacción de Mitsunobu en presencia de azodicarboxilato de dietilo o diisopropilo y trifenilfosfina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta 70°C.

30 En otra ruta alternativa, la reacción de los compuestos de fórmula (XXII) con los compuestos de fórmula (XI), donde X es ácido borónico o éster boronato, se puede llevar a cabo en presencia de acetato de cobre, 2,2'-bipiridilo y carbonato de sodio en N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo entre 70 hasta 120°C o con óxido de cobre en metanol a reflujo.

35 Yoduro de alquilo, bromuro, cloruro, mesilato, triflato, hidroxilo y arilo, heteroarilo, derivados heterocíclicil borónicos empleados como reactivos en las etapas e) y e') mencionadas arriba son compuestos disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía.

Otra realización de la presente invención se presenta en el Esquema 6 siguiente donde se muestra la preparación de los compuestos de fórmula (II), donde R1 es alquilcarbonilo, R2, R3 y R6 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, según la fórmula (IIE).

40 Esquema 6



En el Esquema 6 anterior, R2, R3 y R6 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo.

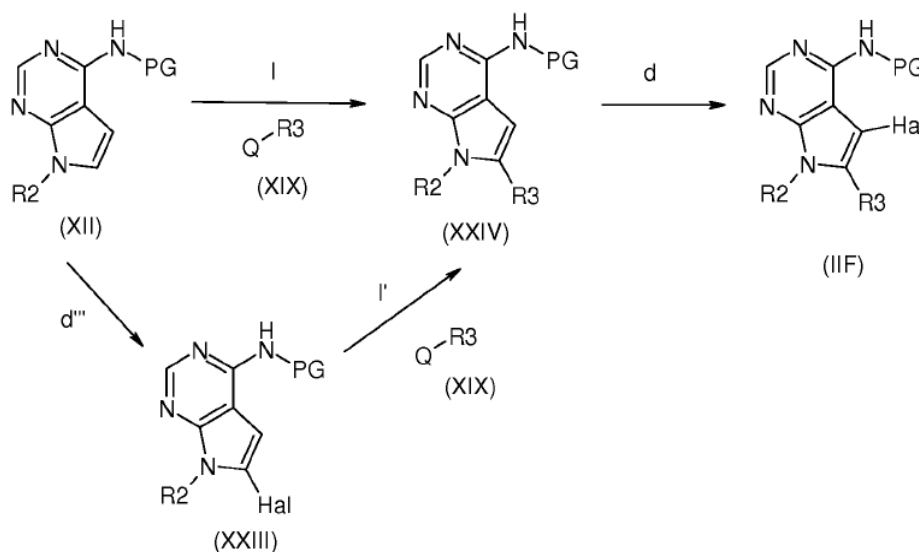
De acuerdo con el Esquema 6, los compuestos de fórmula (IIE) se pueden preparar mediante la reacción siguiente:

Etapa k) reacción de un compuesto de fórmula (IIC), donde R2 y R3 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo con un compuesto de fórmula (XXXIII) donde R6 es como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (IIE) donde R2, R3, R6 y Hal son como se define arriba.

- 5 De acuerdo con la etapa k) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina, en un disolvente apropiado tal como diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo.

- 10 Otra realización de la presente invención proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (II) donde R1 y R2 son como se define arriba, R3 es alquenilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo o heterociclilo, Hal es yodo o bromo y PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado, tal como grupo dimetilaminoimino, según la fórmula (IIF), como se muestra en el Esquema 7 siguiente.

Esquema 7



- 15 En el Esquema 7 anterior, R2 y R3 son como se define arriba, Hal es yodo o bromo, Q es cloro, bromo, yodo, ácido borónico o éster boronato cuando R3 es arilo, heteroarilo o heterociclilo, o Q es estannano cuando R3 es alquenilo (C₂-C₈), o Q es hidrógeno cuando R3 es alquenilo (C₂-C₈), y PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado, como el grupo dimetilaminoimino.

De acuerdo con el Esquema 7, un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (IIF) comprende las etapas siguientes:

- 20 Etapa I): reacción de un compuesto de fórmula (XII), donde R2 y PG son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (XIX) donde Q es cloro, bromo, yodo, ácido borónico o éster boronato, estannano o un alquenilo (C₂-C₈) y R3 es alquenilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo o heterociclilo, proporcionando así los compuestos de fórmula (XXIV) donde R2 es como se define arriba, PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado y R3 es alquenilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 25 Etapa d): halogenación del compuesto resultante de fórmula (XXIV), definido arriba, obteniéndose así un compuesto de fórmula (IIF), donde R2 es como se define arriba, R3 es alquenilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo o heterociclilo, PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado, tal como grupo dimetilaminoimino, y Hal es bromo o yodo;

alternativamente:

- 30 Etapa d'''): halogenación de los compuestos de fórmula (XII) definidos arriba, obteniéndose así un compuesto de fórmula (XXIII) donde PG y R2 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo;

- 35 Etapa I'): reacción de un compuesto de fórmula (XXIII), donde R2 y PG son como se define arriba y Hal es yodo o bromo, con un compuesto de fórmula (XIX) donde Q es cloro, bromo, yodo, ácido borónico o éster boronato, estannano y R3 es alquenilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo o heterociclilo, o Q es hidrógeno cuando R3 es alquenilo (C₂-C₈), obteniéndose así los compuestos de fórmula (XXIV) donde R2 es como se define arriba, PG es hidrógeno o un grupo protector apropiado y R3 es alquenilo (C₂-C₈), arilo, heteroarilo o heterociclilo.

De acuerdo con las etapas I) y I') de la presente invención, cuando Q es cloro, bromo o yodo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como acetato de cesio, carbonato potásico, fosfato potásico y con o sin la

presencia de óxido de plata y en la presencia de un catalizador como $\text{Pd}(\text{thd})_2$ (thd = 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptandiona) o $\text{Pd}2(\text{isopropil-3-(CO-pirrolidino)-imidazol-2-ilideno})(\text{PPh}_3)$, con o sin la presencia de trifenilfosfina en un disolvente apropiado como N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 150°C .

5 Alternativamente, cuando Q es ácido borónico o éster boronato, la reacción se puede llevar a cabo empleando el derivado borónico apropiado de arilo, heteroarilo o heterociclilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, en presencia de un catalizador apropiado tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), acetato de paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II), complejo
10 diclorometano dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), con o sin la presencia de cloruro de litio, en un disolvente apropiado como 1,4-dioxano, mezclas agua/1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o mezclas agua/etanol/tolueno, a una temperatura en el intervalo entre 70 y 160°C , en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

Alternativamente, cuando Q es estannano, la reacción se puede llevar a cabo empleando el derivado adecuado de alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$) estannano en presencia de cloruro o bromuro de tetrabutil amonio o cloruro de litio, y en la
15 presencia de un catalizador como acetato de paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) o dicloruro de (difenilfosforilferroceno)paladio(II), en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida, etanol, tolueno, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

Alternativamente, cuando Q es hidrógeno y R3 es un derivado alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$), la reacción se puede llevar a cabo en presencia de acetato de potasio, cloruro de litio, trietilamina, bromuro o cloruro de tetrabutil amonio, con o sin la
20 presencia de una trifosfina tal como trifenilfosfina o tris(o-tolil)trifenilfosfina, y en presencia de un catalizador como acetato de paladio, en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo.

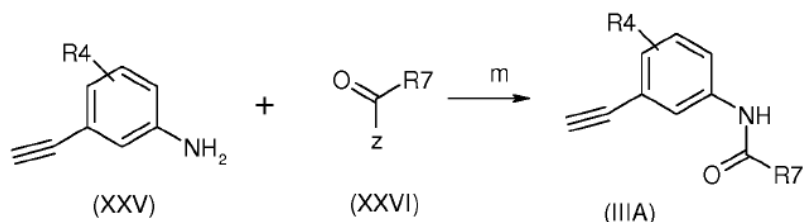
De acuerdo con la etapa d) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de N-yodosuccinimida o yodo molecular para obtener los compuestos de fórmula (IIF) donde Hal es yodo o con N-bromosuccinimida o piridina hidrobromuro perbromuro o bromo molecular para obtener los compuestos de fórmula
25 (IIF) donde Hal es bromo, en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, diclorometano, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 80°C , operando en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

De acuerdo con la etapa d''') de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de N-yodosuccinimida para obtener los compuestos de fórmula (XXIII) donde Hal es yodo o en presencia de N-bromosuccinimida para obtener los compuestos de fórmula (XXIII) donde Hal es bromo, en un disolvente apropiado
30 tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles comercialmente o son compuestos conocidos los cuales se pueden obtener fácilmente de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo como se indica en la sección
35 experimental.

El Esquema 8 indicado muestra la preparación de los compuestos de fórmula (III), donde R4 es como se define arriba y R5 es un grupo $-\text{L-R}_7$, donde L es $-\text{NHCO-}$ y R7 es como se define arriba, según la fórmula (IIIA).

Esquema 8



40 En el Esquema 8 anterior, R4 y R7 son como se define arriba y Z es cloro o hidroxilo.

De acuerdo con el Esquema 8, los compuestos de fórmula (IIIA) se pueden preparar mediante la reacción siguiente:

Etapa m) amidación de los compuestos de fórmula (XXV), donde R4 es como se define arriba, con los compuestos de fórmula (XXVI) donde R7 es como se define arriba y Z es cloro o hidroxilo.

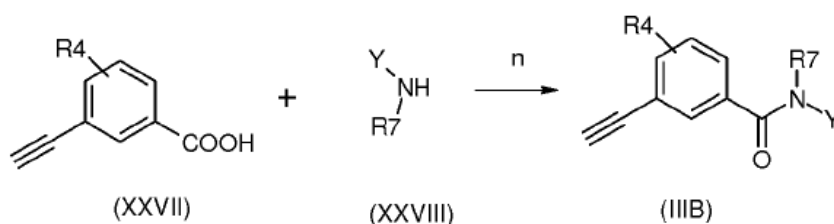
45 De acuerdo con la etapa m) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo empleando un compuestos de fórmula (XXVI) donde Z es cloro en presencia de una base apropiada como trietilamina, N,N-diisopropilo-N-etilamina, N-metilmorfolina o piridina en un disolvente apropiado como diclorometano, cloroformo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, acetonitrilo a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente.

Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo empleando un compuesto de fórmula (XXVI) donde Z es hidroxilo, en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidinofosfo hexafluorofosfato (PyBOP), en un disolvente apropiado como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éster dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), o N,N-dimetilformamida(DMF), a una temperatura en el intervalo entre -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre unos 30 minutos hasta 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o en presencia de otro agente de acoplamiento tal como N-hidroxibenzotriazol (HOBT), o en presencia de una base apropiada como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA).

Alternativamente, esta misma reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éster dietílico, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente -30°C hasta temperatura ambiente.

Otra realización de la presente invención se presenta en el Esquema 9 siguiente donde se muestra la preparación de los compuestos de fórmula (III), donde R4 es como se define arriba y R5 es la fórmula general (I) es un grupo -L-R7, donde L es -CON(Y)- e Y y R7 son como se define arriba, según la fórmula (IIIB).

Esquema 9



En el Esquema 9 anterior, R4, Y y R7 son como se define arriba.

De acuerdo con el Esquema 9, los compuestos de fórmula (IIIB) se pueden preparar mediante la reacción siguiente:

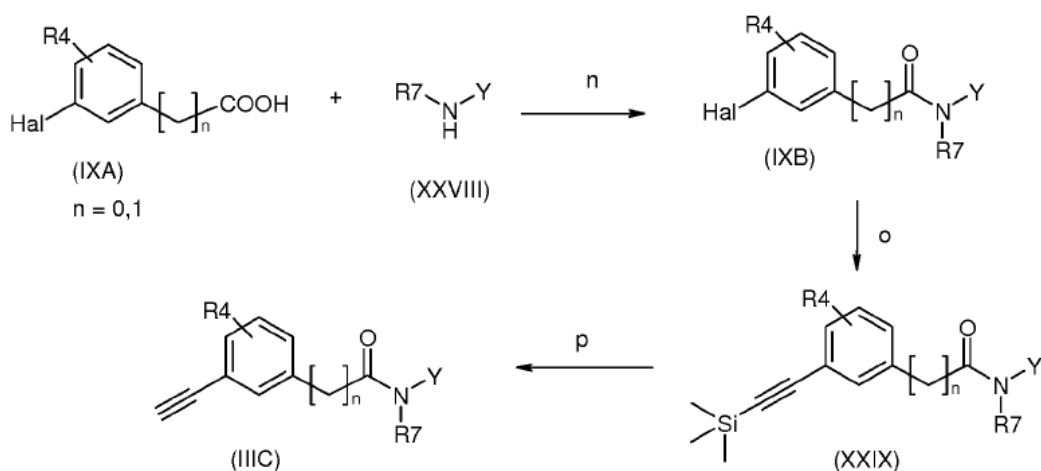
Etapa n) reacción de los compuestos de fórmula (XXVII), donde R4 es como se define arriba, con los compuestos de fórmula (XXVIII), donde Y y R7 son como se define arriba, para obtener los compuestos resultantes de fórmula (IIIB), donde R4, R7 e Y son como se define arriba.

De acuerdo con la etapa n) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidinofosfo hexafluorofosfato (PyBOP), en un disolvente apropiado como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éster dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura en el intervalo entre -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre unos 30 minutos hasta 96 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o en presencia de otro agente de acoplamiento tal como N-hidroxibenzotriazol (HOBT), o en presencia de una base apropiada como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA).

Alternativamente, esta misma reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éster dietílico, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente -30°C hasta temperatura ambiente.

Otra realización de la presente invención se presenta en el Esquema 10 siguiente, donde se muestra la preparación de los compuestos de fórmula (III), donde R4 es como se define arriba y R5 es un grupo -L-R7, donde L es -CON(Y)- e Y y R7 son como se define arriba, y n es 0 o 1 según la fórmula (IIIC).

Esquema 10



En el Esquema 10 anterior, R4, Y y R7 son como se define arriba, Hal es yodo o bromo y n es 0 o 1.

De acuerdo con el Esquema 10, un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (IIC) comprende las etapas siguientes:

- 5 Etapa n) reacción de los compuestos de fórmula (IXA), donde R4 es como se define arriba, Hal es yodo o bromo y n es 0 o 1, con los compuestos de fórmula (XXVIII), donde R7 e Y son como se define arriba, obteniendo así los compuestos, donde Hal, R4, Y y R7 son como se define arriba y n es 0 o 1. Etapa o) se someten los compuestos resultantes de fórmula (IXB) al acoplamiento Sonogashira con trimetilsilil acetileno para obtener los compuestos de fórmula (XXIX), donde R4, R7 e Y son como se define arriba y n es 0 o 1.
- 10 Etapa p) eliminación del grupo protector trimetilsilil del compuesto resultante de fórmula (XXIX) para obtener los compuestos de fórmula (IIC) donde R4, R7 e Y son como se define arriba y n es 0 o 1.

De acuerdo con la etapa n) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento como, por ejemplo, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidinfosfo hexafluorofosfato (PyBOP), en un disolvente apropiado como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), o N,N-dimetilformamida (DMF), a una temperatura en el intervalo entre -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre unos 30 minutos hasta 96

20 horas. Dicha reacción se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o en presencia de otro agente de acoplamiento tal como N-hidroxibenzotriazol (HOBT), o en presencia de una base apropiada como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA).

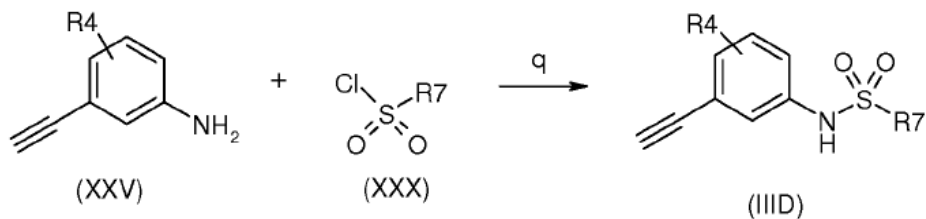
Alternativamente, esta misma reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método de anhídrido mixto, usando un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, iso-butilo o iso-propilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre aproximadamente -30°C hasta temperatura ambiente.

De acuerdo con la etapa o) de la presente invención, la reacción de los compuestos de fórmula (IXB) con trimetilsilil acetileno se puede llevar a cabo en presencia de yoduro cuproso, un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), trietilamina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

De acuerdo con la etapa p) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada tal como carbonato potásico o hidrato potásico en metanol o etanol o sus mezclas con agua en presencia de DBU en un disolvente apropiado como acetonitrilo y sus mezclas con agua, a temperatura ambiente. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente apropiado como diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a temperatura ambiente. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo con trifluorometanosulfonato de plata en un disolvente apropiado como una mezcla acetona/agua/metanol a temperatura ambiente.

40 Otra realización de la presente invención proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (III) donde R4 es como se define arriba y R5 es un grupo -L-R7, donde R7 es como se define arriba y L es -NHSO₂-, según la fórmula (IIID), como muestra el Esquema 11 siguiente.

Esquema 11



En el Esquema 11 anterior, R4 y R7 son como se define arriba.

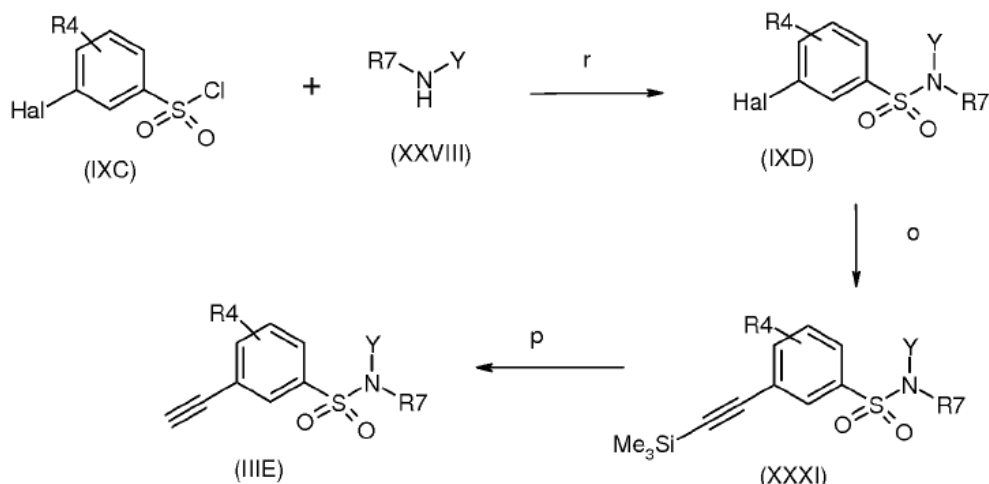
5 De acuerdo con el Esquema 11, los compuestos de fórmula (IIID) se pueden preparar mediante la reacción siguiente:

Etapa q) reacción de los compuestos de fórmula (XXV), donde R4 es como se define arriba, con los compuestos de fórmula (XXX) donde R7 es como se define arriba, obteniéndose así los compuestos de fórmula (IIID) donde R4 y R7 son como se define arriba.

10 De acuerdo con la etapa q) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 2,6-lutidina o piridina en un disolvente apropiado como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo.

Otra realización de la presente invención proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (III) donde R4 es como se define arriba y R5 es un grupo -L-R7, donde R7 es como se define arriba y L es -SO₂N(Y)-, donde Y es como se define arriba, según la fórmula (IIIE), la cual se muestra en el Esquema 12 siguiente.

15 Esquema 12



En el Esquema 12 anterior, R4, Y y R7 son como se define arriba y Hal es yodo o bromo.

De acuerdo con el Esquema 12, un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (IIIE) comprende las etapas siguientes:

20 Etapa r) reacción de los compuestos de fórmula (IXC), donde Hal es yodo o bromo y R4 es como se define arriba, con los compuestos de fórmula (XXVIII), donde Y y R7 son como se define arriba, obteniendo así los compuestos de fórmula (IXD) donde Hal es bromo o yodo y R4, R7 e Y son como se define arriba;

Etapa o) se someten los compuestos resultantes de fórmula (IXD) al acoplamiento Sonogashira con trimetilsilil acetileno, obteniéndose así los compuestos de fórmula (XXXI), donde R4, R7 e Y son como se define arriba;

25 Etapa p) eliminación del grupo protector trimetilsilil del compuesto resultante de fórmula (XXXI) para obtener los compuestos de fórmula (IIIE) donde R4, R7 e Y son como se define arriba.

De acuerdo con la etapa r) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta temperatura ambiente.

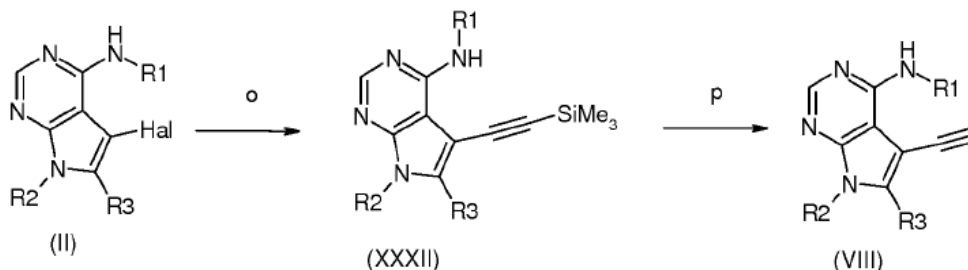
De acuerdo con la etapa o) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de yoduro cuproso, un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), trietilamina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

- 5 De acuerdo con la etapa p) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada tal como carbonato potásico o hidrato potásico en metanol o etanol o sus mezclas con agua o en presencia de DBU en un disolvente apropiado como acetonitrilo y sus mezclas con agua, a temperatura ambiente. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente apropiado como diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a temperatura ambiente.
- 10 Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo con trifluorometanosulfonato de plata en un disolvente apropiado como una mezcla acetona/agua/metanol a temperatura ambiente.

Otra realización de la presente invención proporciona la preparación de los compuestos de fórmula (VIII) donde R1, R2 y R3 son como se define arriba, como se muestra en el Esquema 13 siguiente.

En el Esquema 13 anterior, R1, R1, R3 y Hal son como se define arriba.

15 Esquema 13



De acuerdo con el Esquema 13, un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (VIII) comprende las etapas siguientes:

- 20 Etapa o) acoplamiento Sonogashira de los compuestos de fórmula (II) con trimetilsililacetileno para obtener los compuestos de fórmula (XXXII), donde R1, R2 y R3 son como se define arriba;

Etapa p): eliminación del grupo trimetilsililo para obtener los compuestos de fórmula (VIII), donde R1, R2 y R3 son como se define arriba.

- 25 De acuerdo con la etapa o) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de yoduro cuproso, un catalizador de paladio como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), trietilamina, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta 100°C, en condiciones térmicas clásicas o en un aparato de microondas.

- 30 De acuerdo con la etapa p) de la presente invención, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada tal como carbonato potásico o hidrato potásico en metanol o etanol o sus mezclas con agua en presencia de DBU en un disolvente apropiado como acetonitrilo y sus mezclas con agua, a temperatura ambiente. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente apropiado como diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a temperatura ambiente. Alternativamente la reacción se puede llevar a cabo con trifluorometanosulfonato de plata en un disolvente apropiado como una mezcla acetona/agua/metanol a temperatura ambiente.

- 35 Al preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquier variante del proceso, todas las cuales se encuentran dentro del alcance de la invención, los grupos funcionales opcionales (dentro de los materiales de partida, los reactivos o los intermedios de los mismos) que pueden dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan ser protegidos adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Del mismo modo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

- 40 Los compuestos de cada fórmula general se pueden seguir transformando en otros compuestos de la misma fórmula general de acuerdo con métodos bien conocidos en la bibliografía, como se indica en la sección experimental.

Varios ejemplos de posibles transformaciones pueden ser los siguientes:

- 1) Transformación de un compuesto de fórmula (X) en otro compuesto de fórmula (X) por introducción de un grupo protector, como se indica en la Preparación 4;

- 2) Transformación de un compuesto de fórmula (XII) en otro compuesto de fórmula (XII) por eliminación del grupo protector e hidrogenación del doble enlace, como se indica en la Preparación 7;
- 3) Transformación de un compuesto de fórmula (IIB) en otro compuesto de fórmula (IIB) por acetilación y eliminación de grupo protector, como se indica en la Preparación 9.

5 Los compuestos finales se pueden aislar y purificar usando procedimientos convencionales, por ejemplo cromatografía y/o cristalización y formación de sal.

Los compuestos de fórmula (I) como se define arriba se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) como se define arriba, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden seguir formulando con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para proporcionar una composición farmacéutica.

La síntesis de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con el proceso sintético descrito arriba, se puede llevar a cabo secuencialmente, de modo que cada intermedio se aísla y purifica mediante técnicas de purificación estándar, como por ejemplo, cromatografía de columna, antes de llevarse a cabo la reacción siguiente. Alternativamente, dos o más etapas de la secuencia sintética se pueden llevar a cabo en un procedimiento denominado "one-pot", como se conoce en la técnica, de modo que solo se aísla y purifica el compuesto resultante de dos o más etapas.

En los casos en que un compuesto de fórmula (I) contiene uno o varios centros asimétricos, dicho compuesto se puede separar en los isómeros individuales mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Tales procedimientos comprenden técnicas cromatográficas estándar, incluyendo cromatografía usando una fase estacionaria quiral, o cristalización. Los métodos generales para la separación de compuestos que contienen uno o varios centros asimétricos se presentan, por ejemplo, en Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., - Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., New York(NY), 1981.

Los materiales de partida del proceso objeto de la presente invención, incluyendo cualquier posible variante, así como cualquier reactivo de los mismos, son compuestos conocidos y si no están disponibles comercialmente per se, se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos o como se describe abajo en la parte experimental.

25

FARMACOLOGÍA

Ensayo de proliferación celular in vitro

Para evaluar la actividad anti-proliferativa de un compuesto de fórmula (I) se usaron las siguientes líneas celulares humanas: carcinoma ovárico A2780; carcinoma tiroideo medular TT y MZ-CRC-1, albergando un receptor mutado RET-C634W y RET-M918T respectivamente; adenocarcinoma pulmonar humano LC-2/ad, albergando la proteína de fusión CCDC6-RET. Las células en crecimiento exponencial se sembraron e incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ humidificada al 5% usando media apropiado suplementado con Suero Fetal Bovino 10%. 24 horas después del cultivo en placas de las células, dosis escalares de los compuestos disueltos en DMSO 0,1% se añadieron al medio y las células se expusieron a los fármacos durante otras 72 horas (A2780) o 144 horas (TT, MZ-CRC-1 y LC-2/ad), de acuerdo con su diferente velocidad de proliferación. Al final del tratamiento, la proliferación celular se determinó mediante un sistema de monitorización de ATP intracelular (CellTiterGlo - Promega), siguiendo las instrucciones del fabricante, y usando un instrumento Envision (PerkinElmer) como lector. Los datos obtenidos del compuesto respecto a las células tratadas con el vehículo se compararon usando el software Assay Explorer (Symyx Technologies Inc). Los valores de IC₅₀ se calcularon usando ajuste de curvas por interpolación sigmoidea.

En la Tabla A siguiente se presenta la actividad anti-proliferativa de compuestos representativos de fórmula (I) en dos líneas celulares de carcinoma tiroideo medular expresando las formas mutadas RET (TT y MZ-CRC-1) mencionadas anteriormente y en una línea celular de adenocarcinoma pulmonar que alberga la forma de fusión RET (LC-2/ad) mencionada anteriormente. Como control, se presenta la actividad anti-proliferativa de los mismos compuestos en una línea celular (A2780) ajena no dependiente de RET.

Todos estos compuestos muestran una notable actividad en modelos celulares conducidos por RET con respecto a los ajenos.

Tabla A

Cmpd #	A2780 IC ₅₀ (μ M)	TT IC ₅₀ (μ M) (144h)	LC-2/ad IC ₅₀ (μ M) (144h)	MZ-CRC-1 IC ₅₀ (μ M) (144h)
12	0.695	0.012	0.111	0.222
11	0.601	0.249		
59	2.141	0.036	0.048	0.040
36	1.728	0.053	0.058	0.166
31	4.453	0.111		
26	3.669	0.140	0.490	
24	0.137	0.003	0.066	0.024
9	6.905	0.865		
15	4.365	0.192		
40	1.934	0.022	0.033	0.049
82	0.046	0.001	0.004	
37	6.790	0.109	0.115	0.271
93	4.542	0.035	0.241	0.264
52	3.908	0.100	0.107	0.201
53	0.837	0.010	0.009	
51	1.591	0.016	0.019	
86	1.910	0.025	0.018	
85	1.598	0.030	0.024	
88	1.519	0.052	0.048	
110	5.882	0.227	0.279	
46	4.321	0.023	0.020	
89	6.690	0.136	0.127	
87	1.525	0.019	0.012	
95	2.453	0.060	0.032	
99	1.795	0.017	0.019	
108	6.113	0.023	0.045	
68	7.184	0.043	0.021	
70	> 10	0.213	0.213	
92	4.095	0.053	0.052	
54	3.292	0.020	0.053	0.068
58	0.539	0.004	0.004	

A partir de todo lo anterior, los nuevos compuestos de fórmula (I) de la invención parecen ser particularmente ventajosos en la terapia de enfermedades causadas por actividad proteínica cinasa desregulada, como el cáncer.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes antihormonales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores aromatasa, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes que se dirigen a microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes dañinos para el ADN o agentes intercalantes, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de las cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, e inhibidores de la respuesta hipóxica.

10 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito abajo y emplean el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

- 20 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1 g por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los

compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

- 5 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

- 10 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes;
- 15 edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

- 20 Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

- 25 La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador.

- 30 Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxietileno o lecitina.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

- 35 Para referirse a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones. En referencia a los ejemplos a continuación, los compuestos de la presente invención se sintetizaron utilizando los métodos descritos en la misma, u otros métodos, los cuáles son ampliamente conocidos en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas utilizadas en la misma tienen los siguientes significados:

- 40
- | | |
|---|---|
| g (gramos) | mg (miligramos) |
| mL (mililitros) | µg (microgramos) |
| mM (milimolar) | mmol (milimoles) |
| µM (micromolar) | Rt (tiempo de retención) |
| 45 h (horas) | MHz (Megahercios) |
| mm (milímetros) | Hz (Hercios) |
| M (molar) | min (minutos) |
| mol (moles) | CCF (cromatografía de capa fina) |
| t.a. (temperatura ambiente) | TEA (trietilamina) |
| 50 DMAP (dimetilaminopiridina) | DME (dimetoxietano) |
| TFA (ácido trifluoroacético) | Na ₂ SO ₄ (sulfato sódico) |
| Na ₂ CO ₃ (carbonato sódico) | K ₂ CO ₃ (carbonato sódico) |
| DMF (dimetilformamida) | DCM (diclorometano) |
| DIPEA (N,N-diisopropil-N-etilamina) | Hex (hexano) |
| 55 THF (tetrahidrofurano) | DMSO (dimetilsulfóxido) |
| MeOH (metanol) | ESI (ionización de electrospray) |
| HOBT (N-hidroxibenzotriazol) | |
| EDCI (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) | |

TBTU (N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio-tetrafluoroborato)
RP-HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa)

Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin imponer ninguna limitación a la misma, se presentan los siguientes ejemplos:

Los símbolos y convenciones, tal y como se utilizan en la presente, utilizados en los procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

A menos que se especifique de otra forma, todos los materiales se obtuvieron de suministradores comerciales, del mejor grado y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los disolventes anhidro como DMF, THF, DCM, se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que implican compuestos sensibles a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o de argón.

Métodos analíticos y de purificación generales

La cromatografía flash se llevó a cabo en gel de sílice (Merck, grado 9395, 60Å).

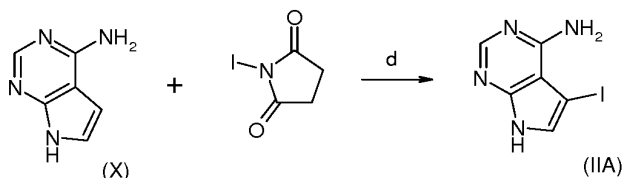
El HPLC se llevó a cabo en una columna Waters X Terra RP18 (4,6 × 50 mm, 3,5 μm) utilizando una sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector Waters PDA 996 y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, equipado con una fuente de iones de electroespray (ESI). La fase móvil A era tampón acetato de amonio 5 mM (pH 5,2 con ácido acético-acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era agua-acetonitrilo (5:95). El gradiente era de 10 a 90% en B en 8 min, manteniendo a 90% en B durante 2 min. La detección de UV a 220 nm y 254 nm. El flujo de 1 mL/min. El volumen de inyección 10 μL. Barrido completo, en el rango de masas entre 100 y 800 amu. El voltaje de capilar era de 2,5 KV; la temperatura de la fuente era de 120 °C; el cono 10 V. Los tiempos de retención (HPLC-Rt) se dan en minutos (min) a 220 nm ó a 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

En caso necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Waters Symmetry C18 (19 × 50 mm, 5 μm) ó en una columna Waters X Terra 18 (30 × 150 mm, 5μm) utilizando un Waters preparative HPLC 600 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass mod. ZQ, ionización de electroespray, modo positivo. La fase móvil A era agua/TFA 0,1%, y la fase móvil B era acetonitrilo. El gradiente de 10 a 90% en B en 8 min, manteniendo a 90% en B durante 2 min. El flujo de 20 mL/min. Alternativamente, la fase móvil A era agua/NH₃ 0,05%, y la fase móvil B acetonitrilo. El gradiente era de 10 a 100% en B en 8 min, manteniendo a 100% en B durante 2 min. El flujo de 20 mL/min. Los espectros de ¹H-RMN se registraron a temperatura constante de 28 °C en un espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,5 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PFG de 5 mm en el eje-z (¹H{¹⁵N-³¹P}).

Los desplazamientos químicos se referencian respecto a las señales residuales de los disolventes (DMSO-d₆: 2,50 ppm para ¹H, dónde no se especifique de otro modo). Los datos se muestran como sigue: desplazamiento químico (□), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, br. s. = singulete ancho, td = triplete de dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, m = multiplete, spt = septuplete), constantes de acoplamiento (J, Hz) y número de protones.

Tal y como se divulgó previamente en (M. Colombo, F.R. Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun Mass Spectrom 2004, 18(4), 511-517), los espectros de masas ESI(+) de alta resolución (HRMS) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Ultima Q-ToF (Waters, Manchester, UK) conectado directamente con un sistema de micro-HPLC Agilent 1100 (Palo Alto, US).

Preparación 1



5-Yodo-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IIA), etapa d)

Método 1)

Se disolvieron 100 mg (0,75 mmol) de 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-amina en 3 mL de DMF y se añadieron 169 mg (0,75 mmol) de N-yodosuccinimida. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 8 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso. Se secó la

fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Después de cromatografía flash (DCM/MeOH 95/5) se obtuvieron 97 mg (50%) del compuesto del título.

Método 2)

Se disolvió 1 g (7,46 mmol) de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 15 mL de DMF seco y se añadieron 1,77 g (7,87 mmol) de N-yodosuccinimida en un vial. Se calentó la mezcla a 70 °C durante 1 h en un aparato de microondas. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente y se cromatografió el residuo en gel de sílice (DCM/MeOH 95/5), dando, después de la trituración con éter dietílico, 1,49 g (77%) del compuesto del título.

Método 3)

Se suspendieron 1,3 g (9,7 mmol) de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 30 mL de cloroformo y se añadieron 2,18 g (9,7 mmol) de N-yodosuccinimida. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 horas, a continuación se recogió el precipitado mediante filtración. Se purificó el producto mediante columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH 95/5, proporcionando 2,02 g (80%) del compuesto del título.

Método 4)

Se disolvió 1 g (7,46 mmol) de 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en 20 mL de DMF seco y se añadieron 1,25 g (7,46 mmol) de acetato de plata seguidos de 1,8 g (7,46 mmol) de yodo molecular. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación se filtró a través de un relleno de celite. Se evaporó el filtrado y se cromatografió el residuo en columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH 95/5 proporcionando 970 mg (50%) del compuesto del título.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,51 (br. s., 2 H) 7,35 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 11,93 (br. s., 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₆H₅N₄I [M+H]⁺ 260,9632, encontrado 260,9633.

De acuerdo con los métodos anteriores, pero empezando con derivados adecuados (XII) se prepararon los siguientes compuestos (IIB):

4-(4-Amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (IIB), etapa d')

HPLC-MS: Rt 5,25 min

4-(4-Amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (cmpd (IID), etapa d')

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,18 (t, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 1,76 - 1,96 (m, 4 H) 2,94 (br. s., 2 H) 4,03 (q, *J* = 7,16 Hz, 2 H) 4,10 (d, *J* = 11,84 Hz, 2 H) 4,61 - 4,78 (m, 1 H) 6,81 (br. s., 2 H) 7,63 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H)
Rendimiento 33%

1-[4-(4-Amino-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)piperidin-1-il]etanona (cmpd (IID), etapa d')

Rendimiento 22%

5-Yodo-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd (IID), etapa d')

Rendimiento 30%

5-Yodo-7-[1-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etil]piperidin-4-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd (IID), etapa d')

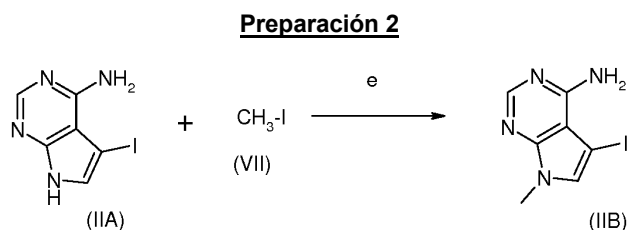
De acuerdo con el mismo método anterior, pero empezando con derivados adecuados (XV) se prepararon los siguientes compuestos:

4-Cloro-5-yodo-7-(1-metoxipropan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (cmpd (XVII), etapa d)

4-Cloro-5-yodo-7-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (cmpd (XVII), etapa d)

4-Cloro-5-yodo-7-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (cmpd (XVII), etapa d)

4-(4-Cloro-5-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (XVII), etapa d)



10 **7-Metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IIB), etapa e)**

A una solución de 750 mg (2,88 mmol) de 5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina en 20 mL de DMF seco, se añadieron 190 mg (3,02 mmol) de yoduro de metilo y 795 mg (5,76 mmol) de carbonato potásico anhidro. Se evaporó el disolvente después de 8 h, se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua.

15 Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó de nuevo para proporcionar 394 mg (50%) del compuesto del título. HRMS (ESI) calculado para C₇H₇N₄I [M+H]⁺ 274,9788, encontrado 274,9788.

20 De acuerdo con el mismo método, pero empleando agentes alquilantes adecuados y alternativamente carbonato de cesio como base, se prepararon los siguientes compuestos:

5-Yodo-7-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IIB), etapa e)

25 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,64 - 3,70 (m, 1 H) 3,82 - 3,89 (m, 1 H) 4,22 - 4,37 (m, 2 H) 4,52 - 4,55 (m, 1 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,44 (s, 1 H) 8,08 - 8,10 (m, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₃H₁₇N₄O₂I [M+H]⁺ 389,0469, encontrado 389,0458.
Rendimiento: 82%

30 **[2-(4-Amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (cmpd (IIB), etapa e)**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,33 (s, 10 H) 3,26 (q, *J* = 5,62 Hz, 3 H) 4,14 (t, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 6,55 (br. s., 2 H) 6,87 (t, *J* = 5,13 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₃H₁₈N₅O₂I [M+H]⁺ 404,0578, encontrado 404,0579.
Rendimiento: 62%

35 **5-Yodo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IIB), etapa e)**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 5,03 (q, *J* = 9,16 Hz, 2 H) 6,75 (br. s., 2 H) 7,49 - 7,50 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₈H₆N₄F₃I [M+H]⁺ 342,9662, encontrado 342,9663.
Rendimiento: 61%

(Este compuesto se puede preparar también de acuerdo con la preparación 3, comenzando a partir de 4-cloro-5-yodo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina.)

45 **4-[(4-Amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (cmpd (IIB), etapa e)**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,98 - 1,09 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H) 1,98 (ddt, *J* = 14,95, 7,58, 3,85, 3,85 Hz, 1 H) 2,66 (br. s., 1 H) 3,89 (d, *J* = 10,07 Hz, 2 H) 3,99 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 6,58 (br. s., 2 H) 7,44 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₄N₅O₂I [M+H]⁺ 458,1048, encontrado 458,1049.
Rendimiento: 63%

55 **[2-(4-[(*E*)-(Dimetilamino)metilideno]amino)-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)etil] carbamato de *tert*-butilo (cmpd (IIB), etapa e)**

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₃N₆O₂I [M+H]⁺ 459,1000, encontrado 459,1002.

2-(4-Amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetamida (cmpd (IIB), etapa e)

60 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,71 - 4,75 (m, 2 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,18 (br. s., 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,57 (br. s., 1 H) 8,07 (s, 1 H)

N-[2-(4-amino-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]formamida (cmpd (IIB), etapa e)

65 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,46 (q, *J* = 6,10 Hz, 2 H) 4,18 (t, *J* = 6,04 Hz, 2 H) 6,58 (br. s., 2 H) 7,41 - 7,43 (m, 1 H) 7,96 (d, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H) 8,09 (s, 1 H)

De acuerdo con el mismo método, pero empezando con los intermedios adecuados (XVI), se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 **4-Cloro-5-yodo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 5,23 (q, *J* = 9,11 Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H)
- 10 **4-Cloro-7-(ciclopropilmetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,39 - 0,46 (m, 2 H) 0,48 - 0,55 (m, 2 H) 1,27 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 4,12 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H)
- 15 **4-Cloro-5-yodo-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,22 (s, 3H) 3,71 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H) 4,40 - 4,45 (m, 2H) 7,98 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H)
- 20 **4-Cloro-7-(ciclobutilmetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
 Rendimiento 94%
- 25 **4-Cloro-7-(ciclohexilmetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
 Rendimiento 94%
- 30 **4-Cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,83 (s, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H)
 Rendimiento 63%
- 35 **4-Cloro-7-etil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,38 (t, *J* = 7,26 Hz, 3 H) 4,29 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H)
 Rendimiento 85%
- 40 **4-Cloro-7-ciclopentil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,61 - 1,74 (m, 2 H) 1,81 - 2,03 (m, 4 H) 2,06 - 2,22 (m, 2 H) 5,04 - 5,20 (m, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H)
- 45 **4-Cloro-5-yodo-7-(3,3,3-trifluoropropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
4-Cloro-7-ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)
4-Cloro-7-ciclobutil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)
4-Cloro-7-ciclohexil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)
- 50 **2-(4-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N,N-dimetiletanamina (cmpd (XVII), etapa e)**
4-Cloro-7-(2-cloroetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)
4-Cloro-5-yodo-7-(1-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)
- 55 **4-Cloro-5-yodo-7-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,81 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H) 1,73 - 1,88 (m, 2 H) 4,22 (t, *J* = 7,08 Hz, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H),
 Rendimiento 94%
- 60 **4-Cloro-5-yodo-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)**
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,83 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H) 4,08 (d, *J* = 7,45 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H).
 Rendimiento 91%
- 65

4-Cloro-7-(2-fluoro-etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,49 - 4,66 (m, 2 H) 4,69 - 4,91 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H)
Rendimiento 95%.

7-sec-Butil-4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

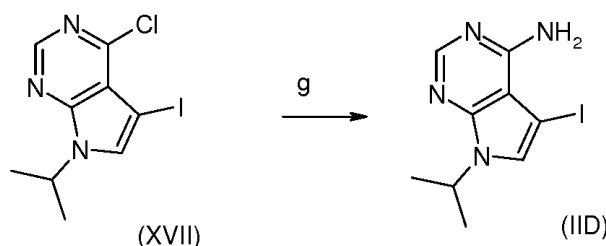
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,67 (t, *J* = 7,38 Hz, 3 H) 1,46 (d, *J* = 6,71 Hz, 3 H) 1,72 - 1,98 (m, 2 H) 4,62 - 4,98 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H)
Rendimiento 88%

4-Cloro-5-yodo-7-piridin-4-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 5,54 (s, 2 H) 6,93 - 7,25 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,43 - 8,54 (m, 2 H) 8,65 (s, 1 H)
Rendimiento 65%

4-Cloro-5-yodo-7-piridin-3-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 5,52 (s, 2 H) 7,35 (dd, *J* = 7,38, 4,82 Hz, 1 H) 7,68 (dt, *J* = 7,93, 1,95 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,48 - 8,52 (m, 1 H) 8,60 (d, *J* = 1,71 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H)
Rendimiento 58%

Preparación 3**5-Yodo-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IID), etapa g)**

Método 1) Se disolvieron 384 mg (1,2 mmol) de 4-cloro-5-yodo-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en 2,80 mL de 1,4- dioxano y se añadieron 2,31 mL de amoníaco acuoso al 30%. Se agitó la mezcla en una botella cerrada a 110 °C durante una noche, a continuación se evaporó el disolvente y se particionó el residuo entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó de nuevo para dar 219 mg (60%) del compuesto del título.

Método 2) se llevó a cabo la reacción en un aparato de microondas a 100 °C durante 4 horas para dar el mismo compuesto (95%).

Método 3) El compuesto del título se preparó también de acuerdo con la preparación 1 partiendo de 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (87%)

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,40 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H) 4,89 (quin, *J* = 6,78 Hz, 1 H) 6,55 (br. s., 2 H) 7,57 (s, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₉H₁₁N₄I [M+H]⁺ 303,0101, encontrado 303,0104.

De acuerdo con éstos mismos métodos se prepararon los siguientes compuestos:

5-Yodo-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IID), etapa g)**7-(Ciclopropilmetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IID), etapa g)**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,35 - 0,40 (m, 2 H) 0,44 - 0,54 (m, 2 H) 1,15 - 1,29 (m, 1 H) 3,95 (d, *J* = 7,08 Hz, 2 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H)

7-(Ciclobutilmetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,59 - 2,02 (m, 7 H) 2,73 (quin, *J* = 7,57 Hz, 1 H) 4,12 (d, *J* = 7,45 Hz, 2 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H)
Rendimiento 71%

5 **7-(Ciclohexilmetil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,85 - 0,99 (m, 2 H) 1,00 - 1,25 (m, 4 H) 1,45 (d, *J* = 12,57 Hz, 2 H) 1,54 - 1,68 (m, 3 H) 1,79 (ddd, *J* = 11,17, 7,51, 3,78 Hz, 1 H) 3,94 (d, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 6,56 (br. s., 2 H) 7,43 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H)

10 Rendimiento 74%

5-Yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,67 (s, 3 H) 6,19 - 6,84 (m, 2 H) 7,41 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H)

15 Rendimiento 58%

7-Etil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,31 (t, *J* = 7,26 Hz, 3 H) 4,13 (d, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 6,38 - 6,72 (m, 2 H) 7,47 - 7,50 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H)

20 Rendimiento 87%

7-Ciclopentil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,52 - 1,73 (m, 2 H) 1,75 - 1,91 (m, 4 H) 1,98 - 2,16 (m, 2 H) 4,90 - 5,06 (m, 1 H) 6,55 (br. s., 2 H) 7,52 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H)

5-Yodo-7-(3,3,3-trifluoropropil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

30 **7-Ciclopropil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)**

7-Ciclobutil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

35 **7-Ciclohexil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)**

7-[2-(Dimetilamino)etil]-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

5-Yodo-7-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

40 **5-Yodo-7-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)**

5-Yodo-7-(1-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (cmpd IID), etapa g)

45 **5-Yodo-7-propil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (cmpd IID), etapa g)**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,80 (t, *J* = 7,38 Hz, 3 H) 1,74 (sxt, *J* = 7,30 Hz, 2 H) 4,06 (t, *J* = 7,08 Hz, 2 H) 6,56 (br. s., 2 H) 7,47 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H).
Rendimiento 65%.

50 **5-Yodo-7-isobutil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (cmpd IID), etapa g)**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,81 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,12 (dt, *J* = 13,70, 7,00 Hz, 1 H) 3,91 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 6,56 (br. s., 2 H) 7,45 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H).
Rendimiento 85%.

55 **7-(2-Fluoro-etil)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (cmpd IID), etapa g)**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,34 - 4,50 (m, 2 H) 4,64 - 4,82 (m, 2 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,47 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H).

60 Rendimiento 80%.

7-sec-Butil-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (cmpd IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,67 (t, *J* = 7,38 Hz, 3 H) 1,39 (d, *J* = 6,84 Hz, 3 H) 1,70 - 1,88 (m, 2 H) 4,66 (dt, *J* = 8,42, 6,53 Hz, 1 H) 6,54 (br. s., 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H).
Rendimiento 77%.

65

5-Yodo-7-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,15 (s, 3 H) 4,19 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 4,32 (s, 2 H) 4,59 (d, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,44 - 7,57 (m, 1 H) 8,10 (s, 1 H).

Rendimiento 62%.

5-Yodo-7-(1-metil-pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)

Rendimiento 74%.

5-Yodo-7-piridin-4-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 5,37 (s, 2 H) 6,67 (br. s., 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,46 - 8,51 (m, 2 H).

Rendimiento 93%.

5-Yodo-7-piridin-3-ilmetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 5,36 (s, 2 H) 6,64 (br. s., 2 H) 7,34 (dd, *J* = 7,75, 4,82 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 (dt, *J* = 7,81, 1,95 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,47 (d, *J* = 3,78 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H).

Rendimiento 80%.

5-Yodo-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)

Rendimiento 78%

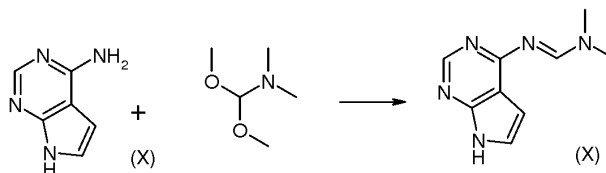
5-Yodo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)**4-(4-Amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (IID), etapa g)****7-Etil-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,16 - 1,25 (m, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 4,20 (q, *J* = 7,12 Hz, 2 H) 6,49 (br. s., 2 H) 8,06 (s, 1 H).

De acuerdo con el mismo método pero empleando metilamina en lugar de amoníaco acuoso, se preparó el siguiente compuesto:

5-Yodo-*N*-metil-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (cmpd (IID), etapa g)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,37 - 1,44 (m, 6 H) 3,02 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 4,82 - 4,98 (m, 1H) 6,35 (d, *J* = 4,64 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Preparación 4***N,N*-dimetil-*N'*-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il-imidoformamida (cmpd (X))**

Se añadieron 235 μ L de dimetilformamida acetal de dimetilo a una solución de 200 mg (1,49 mmol) de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina en 4 mL de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó entonces el disolvente *in vacuo* y se recogió el residuo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se trituró el crudo con éter diisopropílico y se filtró para proporcionar 204 mg (73%) del compuesto del título.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,16 (s, 3 H) 6,45 (dd, *J* = 3,39, 1,92 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 3,11, 2,38 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 11,60 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₉H₁₁N₅ [M+H]⁺ 190,1087, encontrado 190,1085.

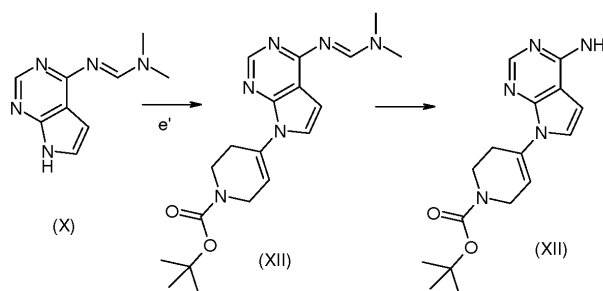
Análogamente, se preparó el siguiente compuesto, partiendo del derivado amino correspondiente:

N'-(5-Yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilimidofomamida (cmpd (X))

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,16 - 3,19 (m, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 11,96 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₉H₁₀N₅I [M+H]⁺ 316,0054, encontrado 316,0062.

Rendimiento: 84%

Preparación 5**4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (cmpd (XII))**

A una solución de 100 mg (0,53 mmol) de *N,N*-dimetil-*N'*-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilimidofomamida en 4 mL de *N,N*-dimetilacetamida, se añadieron consecutivamente 198 mg (0,64 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo, 103 mg (0,64 mmol) de acetato de cobre, 100 mg (0,64 mmol) de 2,2'-bipiridilo y 169 mg (1,59 mmol) de carbonato sódico anhidro. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h, se diluyó entonces con DCM y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, dando 4-(4-[(*E*)-(dimetilamino)metiliden]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.

HPLC-MS: Rt 4,70 min

Se disolvió el último intermedio, sin purificación adicional, en 4 mL de etanol y se añadieron 72 μL (1,06 mmol) de etilendiamina. Se llevó la solución resultante a reflujo bajo agitación durante 16 h. Se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó de nuevo. Finalmente, se cromatografió el crudo con el método flash en gel de sílice (DCM-MeOH 95/5) proporcionando, después de la trituración con éter dietílico, 80 mg (48% sobre las dos etapas) del compuesto del título.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,74 (br. s., 2 H) 3,61 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H) 4,04 (br. s., 2 H) 6,22 (br. s., 1 H) 6,62 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,03 (br. s., 2 H) 7,25 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₁N₅O₂ [M+H]⁺ 316,1768, encontrado 316,1765.

El mismo compuesto puede prepararse partiendo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (X) no protegida.

Análogamente, pero empleando derivados adecuados de boronato como reactivos, se prepararon los siguientes compuestos:

7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,74 (dtd, *J* = 5,49, 2,75, 2,75, 1,46 Hz, 2 H) 3,87 (t, *J* = 5,55 Hz, 2 H) 4,26 (q, *J* = 2,81 Hz, 2 H) 6,32 - 6,40 (m, 1 H) 6,63 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,03 (s, 2 H) 7,27 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H),

4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de etilo (cmpd (XII), etapa e')**1-[4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il]etanona (cmpd (XII), etapa e')**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,07 (d, *J* = 11,47 Hz, 3 H) 2,68 - 2,88 (m, 2 H) 3,71 (dt, *J* = 12,30, 6,00 Hz, 2 H) 4,07 - 4,21 (m, 2 H) 6,15 - 6,33 (m, 1 H) 6,63 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 7,04 (br. s., 2 H) 7,25 (dd, *J* = 6,41, 3,60 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H)

7-[1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,89 (d, *J* = 1,59 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,46 (t, *J* = 5,80 Hz, 2 H) 3,91 (q, *J* = 2,73 Hz, 2H) 6,32 (t, *J* = 3,54 Hz, 1 H) 6,64 (d, *J* = 3,54 Hz, 1 H) 7,05 (s, 2 H) 7,27 (d, *J* = 3,54 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H)

De acuerdo con el mismo método, pero empleando derivados adecuados de boronato y partiendo de 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina, se prepararon los siguientes compuestos:

5 **5-Yodo-7-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')**

5-Yodo-7-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')

10 **5-Yodo-7-(3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,82 (s, 3 H) 6,76 (br. s., 2 H) 6,94 (ddd, *J* = 7,93, 2,38, 1,40 Hz, 1 H) 7,35 - 7,39 (m, 2 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H)

15 **5-Yodo-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')**

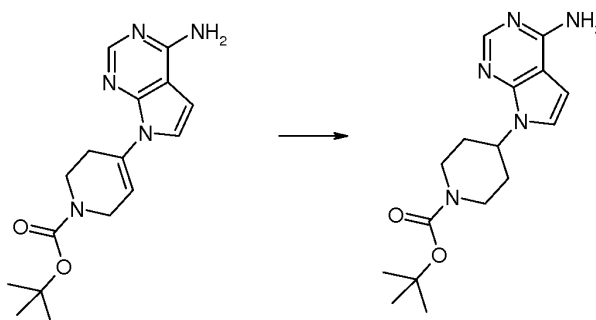
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,87 - 3,91 (m, 3 H) 6,60 - 6,83 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H)

20 **7-(Furan-2-il)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')**

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,76 (d, *J* = 19,77 Hz, 2 H) 7,21 (dd, *J* = 2,01, 0,79 Hz, 1 H) 7,77 (t, *J* = 1,89 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,38 (dd, *J* = 1,71, 0,85 Hz, 1 H)

Los derivados de boronato empleados en la preparación 5 son productos comerciales.

25 **Preparación 6**



30 **4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (cmpd (XII), etapa e')**

Se añadieron 8 mg de paladio en carbono al 10% bajo atmósfera de argón y 158 mg (2,5 mmol) de formiato amónico a una solución de 80 mg (0,25 mmol) de 4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,6-dihidropiperidina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo en 5 mL de metanol. Se llevó a reflujo la mezcla de reacción durante 8 h y a continuación se añadió la misma cantidad de reactivo y catalizador a la suspensión que se calentó por 4 h más. Se filtró entonces la mezcla a través de un relleno de celite y se evaporó el disolvente. El residuo se particionó entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó de nuevo, proporcionando, después de triturar con éter diisopropílico, 60 mg (76%) del compuesto del título.

40 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,81 - 1,93 (m, 4 H) 2,76 - 3,01 (m, 2 H) 4,10 (br. s., 2 H) 4,66 (tt, *J* = 10,69, 5,24 Hz, 1 H) 6,52 (d, *J* = 3,48 Hz, 1 H) 6,91 (br. s., 2 H) 7,26 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₂₃N₅O₂ [M+H]⁺ 318,1925, encontrado 318,1922.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

45 **7-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')**

50 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,81 (dd, *J* = 12,36, 2,29 Hz, 2 H) 1,98 - 2,10 (m, 2 H) 3,50 (t, *J* = 11,26 Hz, 2 H) 3,98 (dd, *J* = 11,36, 4,03 Hz, 2 H) 4,65 - 4,79 (m, 1 H) 6,54 (d, *J* = 3,48 Hz, 1 H) 6,91 (br. s., 2 H) 7,27 (d, *J* = 3,48 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₁₄N₄O [M+H]⁺ 219,1241, encontrado 219,1247.
Rendimiento: 18%,

55 **4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (cmpd (XII), etapa e')**

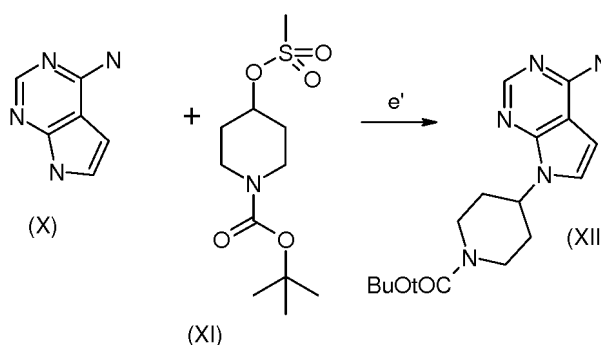
$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 1,16 - 1,24 (m, 3 H) 1,75 - 1,98 (m, 4 H) 2,85 - 3,10 (m, 2 H) 4,06 (q, $J = 7,08$ Hz, 2 H) 4,14 (d, $J = 13,30$ Hz, 2 H) 4,69 (tt, $J = 10,80, 5,25$ Hz, 1 H) 6,52 (d, $J = 3,54$ Hz, 1 H) 6,91 (s, 2 H) 7,26 (d, $J = 3,54$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H)

5 **1-[4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il]etanone (cmpd (XII), etapa e')**

7-[1-(Metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XII), etapa e')

10 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 1,92 - 2,01 (m, 2 H) 2,08 (qd, $J = 12,31, 4,09$ Hz, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,71 (d, $J = 12,08$ Hz, 2 H) 4,55 - 4,71 (m, 1 H) 6,54 (d, $J = 3,54$ Hz, 1 H) 6,93 (s, 2 H) 7,29 (d, $J = 3,66$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H)

Preparación 7



15

4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (XII), etapa e')

20 Se disolvieron 500 mg (3,7 mmol) de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en 40 mL de DMF seco y se añadieron 1,03 g (3,7 mmol) de 4-[(metilsulfonyl)oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, seguidos de 3,87 g (3,7 mmol) de carbonato de cesio, bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla en un aparato de microondas a 100 °C durante 4 horas y entonces se eliminó el disolvente bajo vacío. Se recogió el residuo con diclorometano y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó para dar, después de triturar con éter dietílico, 420 mg del compuesto del título (36%).

25

Este compuesto se puede preparar también mediante los procedimientos comprendidos en las preparaciones 5 y 6.

De acuerdo con este mismo método, pero empleando derivados mesilados o tosilados adecuados como reactivo y partiendo de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, se preparó el siguiente compuesto:

30

4-Cloro-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XV), etapa e)

Rendimiento 58%

35 De acuerdo con este mismo método, pero empleando derivados mesilados o tosilados adecuados como agentes alquilantes, se prepararon los siguientes compuestos:

4-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (XV), etapa e)

40 **4-Cloro-7-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XV), etapa e)**

4-Cloro-7-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XV), etapa e)

45 De acuerdo con este mismo método, pero partiendo de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, se prepararon los siguientes compuestos:

4-Cloro-5-yodo-7-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

50 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 1,10 - 1,20 (m, 3 H) 4,22 (d, $J = 6,10$ Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 4,60 (d, $J = 6,10$ Hz, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H).

50

4-Cloro-5-yodo-7-(1-metil-pirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

55 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 2,84 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 3,02 (dt, $J = 8,48, 4,30$ Hz, 1 H) 5,38 (td, $J = 6,23, 3,42$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H).

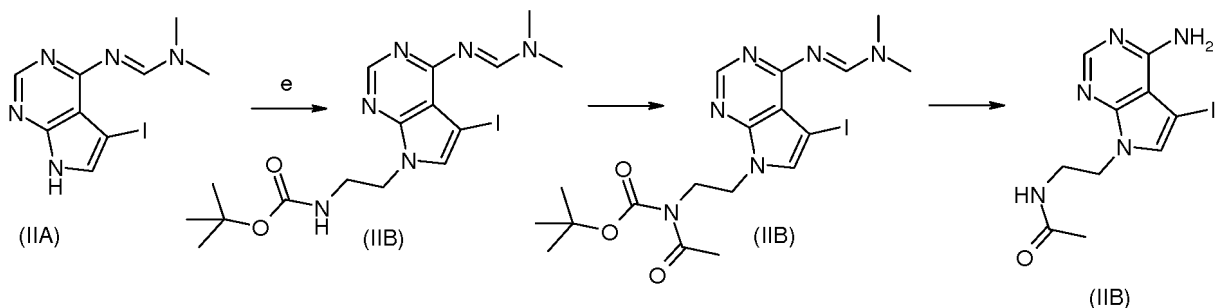
55

Rendimiento 37%.

4-Cloro-5-yodo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVII), etapa e)

5

Preparación 8

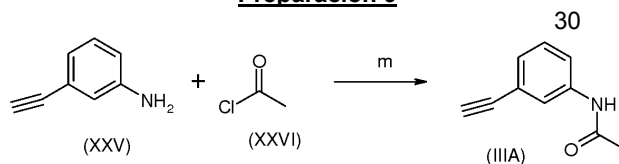


N-[2-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]acetamida (cmpd (IIB), etapa e)

10 Se añadieron 211 mg (1,54 mmol) de K_2CO_3 anhidro y 229 mg (1,03 mmol) de bromuro de *N-tert*-butoxicarboniletilo a una solución de 242 mg (0,77 mmol) de *N*-(5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida (preparada como se describe en la preparación 1) en 4 mL de DMF seco. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó, dando [2-(4-[(*E*)-(dimetilamino)metilideno]amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]carbamato de *tert*-butilo, que se utilizó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

20 El último intermedio (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en 5 mL de THF seco, bajo atmósfera de argón, y se añadieron 13 mg (0,13 mmol) de NaH 60% en aceite mineral. Después de 15 min a temperatura ambiente, se añadieron 9 μ L (0,12 mmol) de cloruro de acetilo a la mezcla que se mantuvo bajo agitación durante 8 h. Se añadió a continuación agua por goteo y se particionó la mezcla entre DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar [2-(4-[(*E*)-(dimetilamino)metilideno]amino)-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil]carbamato de *tert*-butilo acetilo. Este último compuesto se disolvió finalmente en 5 mL de DCM seco y se añadieron 2 mL de TFA. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó a sequedad. Se redisolvió el residuo en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó, para dar el compuesto del título (25% sobre 3 etapas).

Preparación 9



N-(3-etinilfenil)acetamida (cmpd (III A), etapa m)

40 A una solución de 113 μ L (1 mmol) de 3-aminofenilacetileno y 150 μ L de TEA (10 mmol) en 4 mL de DCM seco, se añadieron 93 μ L (1,3 mmol) de cloruro de acetilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó entonces el disolvente, se redisolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó para dar, después de triturar con éter diisopropílico, 150 mg (94%) del compuesto del título.

45 1H -RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 4,14 (s, 1 H) 7,13 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,30 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 10,01 (br. s., 1 H)
HRMS (ESI) calculado para $C_{10}H_9NO$ $[M+H]^+$ 160,0757, encontrado 160,0755.

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

50 **N-(3-etinilfenil)ciclopropanocarboxamida (cmpd (III A), etapa m)**

55 1H -RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,76 - 0,83 (m, 4 H) 1,71 - 1,80 (m, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 7,12 (dt, $J = 7,60$, 1,14 Hz, 1 H) 7,30 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J = 8,24$, 1,10 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{11}NO$ $[M+H]^+$ 186,0914, encontrado 186,0914.
Rendimiento: 70%

N-(3-etinilfenil)benzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,18 (s, 1 H) 7,21 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,37 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 2 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,80 (dd, *J* = 8,33, 1,01 Hz, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 3 H) 10,32 (s, 1 H)

5 HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₁NO [M+H]⁺ 222,0914, encontrado 222,0910.

Rendimiento: 95%

N-(3-etinilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

10 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,20 (s, 1 H) 7,24 (dt, *J* = 7,69, 1,19 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 7,92 - 7,94 (m, 1 H) 7,98 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₀NOF₃ [M+H]⁺ 290,0787, encontrado 290,0788.

Rendimiento: 85%

N-(3-etinilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

15 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,20 (s, 1 H) 7,24 (dt, *J* = 7,69, 1,19 Hz, 1 H) 7,39 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J* = 8,24, 1,10 Hz, 1 H) 7,91 - 7,96 (m, 3 H) 8,15 (d, *J* = 8,06 Hz, 2 H) 10,53 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₀NOF₃ [M+H]⁺ 290,0787, encontrado 290,0789.

20 Rendimiento: 90%

3-Cloro-N-(3-etinilfenil)benzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

25 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,19 (s, 1 H) 7,23 (dt, *J* = 7,69, 1,19 Hz, 1 H) 7,38 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,56 - 7,60 (m, 1 H) 7,68 (ddd, *J* = 8,06, 2,11, 1,01 Hz, 1 H) 7,79 (dt, *J* = 7,23, 1,05 Hz, 1 H) 7,91 (dq, *J* = 7,72, 0,91 Hz, 1 H) 7,93 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,00 (t, *J* = 1,74 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₀NOCl [M+H]⁺ 256,0524, encontrado 256,0522.

Rendimiento: 90%

4-Cloro-N-(3-etinilfenil)benzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,18 (s, 1 H) 7,22 (dt, *J* = 7,65, 1,21 Hz, 1 H) 7,38 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 2 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 2 H) 10,38 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₀NOCl [M+H]⁺ 256,0524, encontrado 256,0531.

35 Rendimiento: 88%

N-(3-etinilfenil)-3-metilbenzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

40 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,40 (s, 3 H) 4,17 (s, 1 H) 7,20 (dt, *J* = 7,65, 1,21 Hz, 1 H) 7,37 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 7,72 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,79 - 7,81 (m, 1 H) 7,95 (t, *J* = 1,74 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃NO [M+H]⁺ 236,1070, encontrado 236,1071.

Rendimiento: 85%

N-(3-etinilfenil)-4-metilbenzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

45 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,39 (s, 3 H) 4,17 (s, 1 H) 7,20 (dt, *J* = 7,65, 1,21 Hz, 1 H) 7,32 - 7,38 (m, 3 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 7,95 (t, *J* = 1,74 Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃NO [M+H]⁺ 236,1070, encontrado 236,1073.

Rendimiento: 89%

50

N-(3-etinilfenil)-3-metoxibenzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

55 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,84 (s, 3 H) 4,18 (s, 1 H) 7,17 (ddd, *J* = 8,20, 2,61, 0,92 Hz, 1 H) 7,21 (dt, *J* = 7,69, 1,19 Hz, 1 H) 7,37 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,45 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,47 - 7,49 (m, 1 H) 7,51 - 7,54 (m, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,94 (t, *J* = 1,74 Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃NO₂ [M+H]⁺ 252,1019, encontrado 252,1015.

Rendimiento: 92%

N-(3-etinilfenil)-4-metoxibenzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

60 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,84 (s, 3 H) 4,17 (s, 1 H) 7,05 - 7,09 (m, 2 H) 7,19 (dt, *J* = 7,65, 1,21 Hz, 1 H) 7,35 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 1 H) 7,92 - 7,98 (m, 3 H) 10,15 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃NO₂ [M+H]⁺ 252,1019, encontrado 252,1024.

Rendimiento: 88%

65

N-(3-etinilfenil)-3-fluorobenzamida (cmpd (IIIA), etapa m)

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 4,19 (s, 1 H) 7,23 (dt, $J = 7,65, 1,21$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 1 H) 7,60 (td, $J = 7,97, 5,86$ Hz, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 3 H) 7,94 (t, $J = 1,74$ Hz, 1 H) 10,38 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,0819, encontrado 240,0817.

Rendimiento: 94%

***N*-(3-etinilfenil)-4-fluorobenzamida (compd (IIIA), etapa m)**

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 4,18 (s, 1 H) 7,21 (dt, $J = 7,69, 1,19$ Hz, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,77 - 7,80 (m, 1 H) 7,93 (t, $J = 1,74$ Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 10,33 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,0819, encontrado 240,0820.

Rendimiento: 84%

***N*-(3-etinilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida (compd (IIIA), etapa m)**

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 4,19 (s, 1 H) 7,24 (dt, $J = 7,65, 1,21$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,62 (dt, $J = 8,38, 1,12$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,93 (t, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 8,01 (dt, $J = 7,97, 1,14$ Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,0737, encontrado 306,0739.

Rendimiento: 82%

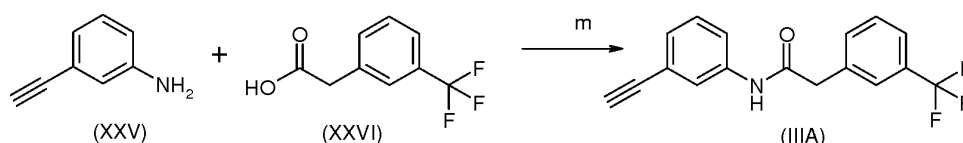
***N*-(3-etinilfenil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (compd (IIIA), etapa m)**

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 4,17 (s, 1 H) 6,13 (s, 2 H) 7,06 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,19 (dt, $J = 7,65, 1,21$ Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,50 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J = 8,06, 1,83$ Hz, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,92 (t, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,0812, encontrado 266,0915.

Rendimiento: 50%

Preparación 10



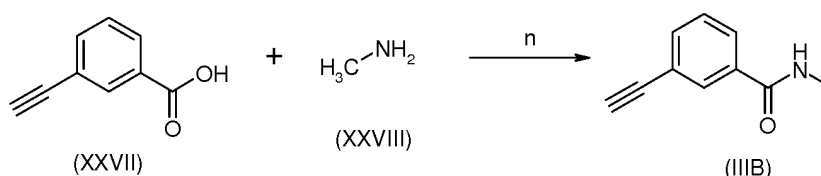
***N*-(3-etinilfenil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (compd (IIIA), etapa m)**

Una mezcla de 150 mg (1,28 mmol) de 3-aminofenilacetileno, 261 mg (1,28 mmol) de ácido 3-trifluorometilfenilacético, 452 mg (1,41 mmol) de TBTU y 0,28 mL (1,66 mmol) de DIPEA en 5 mL de DCM seco, se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó entonces la solución con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1N, una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar 298 mg (77%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 3,79 (s, 2 H) 4,15 (s, 1 H) 7,15 (d, $J = 7,51$ Hz, 1 H) 7,32 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,66 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NOF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,0944, encontrado 304,0945.

Preparación 11



Método 1)

3-Etinil-*N*-metilbenzamida (compd (IIIB), etapa n)

Se añadieron consecutivamente 406 mg (3 mmol) de HOBT y 574 mg (2 mmol) de EDCI a una solución de 146 mg (1 mmol) de ácido 3-etinil-benzoico en 4 mL de DMF seco. Después de 1 h bajo agitación a temperatura ambiente, se añadieron 2 mL de metilamina 2M en THF (4 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche. Se eliminó el disolvente *in vacuo* y se recogió el residuo con diclorometano, se lavó con NaHCO_3 acuoso y se evaporó a sequedad, proporcionando, después de triturar con éter diisopropílico, 83 mg (52%) del compuesto del título.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,78 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H) 4,25 (s, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,61 (dt, *J* = 7,69, 1,28 Hz, 1 H) 7,85 (dt, *J* = 7,83, 1,40 Hz, 1 H) 7,91 (t, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 8,52 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₀H₉NO [M+H]⁺ 160,0757, encontrado 160,0755.

5 De acuerdo con este método, pero empleando derivados amino adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

3-Etinilbenzamida (cmpd (IIIB), etapa n)

10 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 7,45 (br. s., 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,62 (dt, *J* = 7,69, 1,28 Hz, 1 H) 7,89 (dt, *J* = 7,88, 1,37 Hz, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 1 H) 8,05 (br. s., 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₉H₇NO [M+H]⁺ 160,0757, encontrado 160,0755.
Rendimiento: 55%

3-Etinil-*N*-fenilbenzamida (cmpd (IIIB), etapa n)

15 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 4,31 (s, 1 H) 7,08 - 7,15 (m, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,54 - 7,58 (m, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 2 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₁NO [M+H]⁺ 222,0914, encontrado 222,0919.
Rendimiento: 68%

N-ciclopropil-3-etinilbenzamida (cmpd (IIIB), etapa n)

20 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,54 - 0,61 (m, 2 H) 0,66 - 0,71 (m, 2 H) 2,85 (td, *J* = 7,37, 3,94 Hz, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,60 (dt, *J* = 7,69, 1,28 Hz, 1 H) 7,82 - 7,85 (m, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,50 (d, *J* = 3,30 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₁NO [M+H]⁺ 186,0914, encontrado 186,0916.
Rendimiento: 46%

N-ciclopentil-3-etinilbenzamida (cmpd (IIIB), etapa n)

25 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,44 - 1,59 (m, 4 H) 1,65 - 1,74 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 4,18 - 4,25 (m, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 7,47 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,60 (dt, *J* = 7,69, 1,28 Hz, 1 H) 7,86 (dt, *J* = 7,88, 1,37 Hz, 1 H) 7,92 - 7,96 (m, 1 H) 8,37 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₅NO [M+H]⁺ 214,1227, encontrado 214,1231.
Rendimiento: 70%

3-Etinil-*N*-(propan-2-il)benzamida (cmpd (IIIB), etapa n)

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,16 (d, *J* = 6,59 Hz, 6 H) 4,08 (dq, *J* = 13,92, 6,78 Hz, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 7,47 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 7,85 - 7,87 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,31 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₃NO [M+H]⁺ 188,1070, encontrado 188,1070.
Rendimiento: 68%

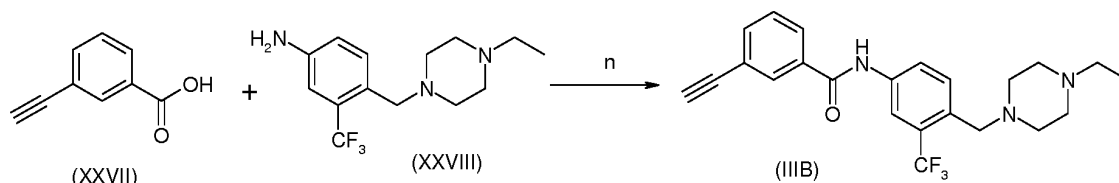
N-*tert*-butil-3-etinilbenzamida (cmpd (IIIB), etapa n)

35 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,37 (s, 9 H) 4,24 (s, 1 H) 7,45 (t, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,59 (dt, *J* = 7,69, 1,28 Hz, 1 H) 7,81 (dt, *J* = 7,88, 1,37 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₃H₁₅NO [M+H]⁺ 202,1227, encontrado 202,1229.
Rendimiento: 67%

(3-Etinilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona (cmpd (IIIB), etapa n)

40 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,76 - 1,91 (m, 4 H) 3,35 - 3,37 (m, 2 H) 3,45 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H) 4,23 - 4,25 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 3 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₃H₁₃NO [M+H]⁺ 200,1070, encontrado 200,1076.
Rendimiento: 60%

60 Método 2)

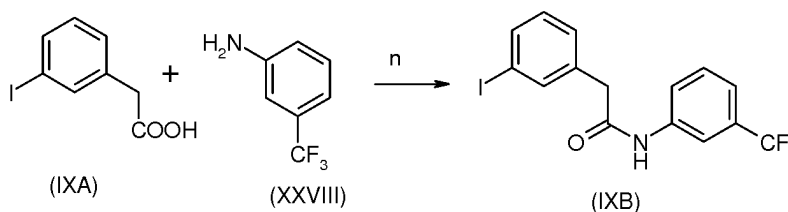


N-{4-[(4-Etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-3-etinilbenzamida (compd (IIIB), etapa n)

A una solución de 100 mg (0,69 mmol) de ácido 3-etinil-benzoico en 5 mL de N,N-dimetilformamida seca, se añadieron consecutivamente 164 mg (0,57 mmol) de 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)anilina (preparada según se describe en J. Med. Chem., (2010) 53, 4701-4719), 242 mg (0,75 mmol) de TBTU y 0,14 mL (0,82 mmol) de DIPEA. Después de mantener bajo agitación durante 15 h a temperatura ambiente se vertió la mezcla en NaHCO₃ acuoso y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó entonces la fase orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Cromatografía flash en gel de sílice (DCM-MeOH-NH₃ 7N en metanol 9/1/0,04), proporcionó 149 mg del compuesto del título (63%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,99 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,19 - 2,46 (m, 10 H) 3,57 (s, 3 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,60 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dt, *J* = 7,83, 1,21 Hz, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H) 8,05 (dd, *J* = 8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,16 (t, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₂₈N₇OF₃ [M+H]⁺ 548,2380, encontrado 548,2392.

Preparación 12**2-(3-Yodo-fenil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (compd (IXB), etapa n)**

Se disolvieron 200 mg (0,73 mmol) de ácido (3-yodofenil)acético en 4 mL de N,N-dimetilacetamida y se añadieron 244 mg (0,76 mmol) de TBTU, seguidos de 150 μL (0,80 mmol) de N-diisopropil-N'-etil amina y 177 mg (1,1 mmol) de 3-(trifluorometil)anilina. Se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y se diluyó entonces con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso, HCl 2N, agua y salmuera. Se trituró el crudo con una mezcla de éter diisopropílico-hexano, proporcionando tras filtración 200 mg del compuesto del título como un sólido blanco (68%).

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 7,14 (t, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,55 (t, *J* = 7,99 Hz, 1 H) 7,63 (dt, *J* = 7,84, 1,39 Hz, 1 H) 7,73 (t, *J* = 1,59 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H)

2-(3-Yodo-fenil)-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (compd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,67 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (dt, *J* = 7,81, 1,40 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J* = 8,54 Hz, 2 H) 7,73 (t, *J* = 1,59 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 8,42 Hz, 2 H) 10,51 (s, 1 H)

2-(3-Yodo-fenil)-N-fenil-acetamida (compd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,61 (s, 2 H) 7,01 - 7,07 (m, 1 H) 7,14 (t, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,35 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,57 (dd, *J* = 8,61, 1,04 Hz, 2 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,72 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H)

N-ciclopropil-3-yodo-4-metil-benzamida (compd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,52 - 0,60 (m, 2 H) 0,64 - 0,73 (m, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,82 (tq, *J* = 7,38, 3,95 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J* = 7,87, 1,77 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H)

N-ciclopropil-5-bromo-2-metilbenzamida (compd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,50 - 0,55 (m, 2 H) 0,65 - 0,70 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,80 (td, *J* = 7,37, 3,94 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 7,48 - 7,50 (m, 1 H) 8,37 (br. s., 1 H)

3-Bromo-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (compd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,51 - 0,59 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 2,83 (td, *J* = 7,29, 3,97 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J* = 8,67 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, *J* = 8,64, 4,85, 2,26 Hz, 1 H) 8,14 (dd, *J* = 6,71, 2,20 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H)

3-Bromo-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,61 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 7,61 - 7,66 (m, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 1 H) 7,86 (t, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,60 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H)

5-Bromo-N-ciclopropil-2-fluoro-benzamida (cmpd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,50 - 0,56 (m, 2 H) 0,66 - 0,72 (m, 2 H) 2,81 (td, *J* = 7,42, 3,85 Hz, 1 H) 7,27 (t, *J* = 9,25 Hz, 1 H) 7,65 - 7,71 (m, 2 H) 8,47 (br. s., 1 H)

N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-3-yodo-benzamida (cmpd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,98 (t, 3 H) 2,18-2,46 (m, 10 H) 3,56 (s, 2 H) 7,36 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 8,02 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 2,07 Hz, 1 H) 8,31 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H)

N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-3-yodo-4-metil-benzamida (cmpd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,98 (t, 3 H) 2,40 (br. s., 10 H) 2,45 (s, 3 H) 3,56 (s, 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,70 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 7,87, 1,89 Hz, 1 H) 8,02 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,48 (s, 1 H)

N-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida (cmpd (IXB), etapan)

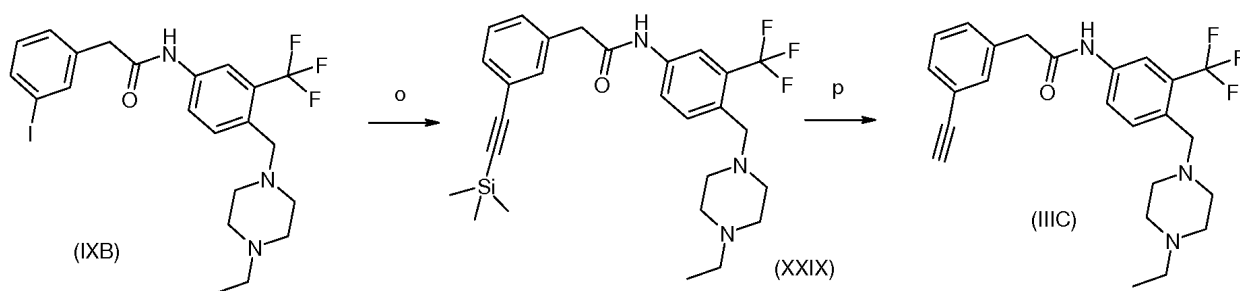
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,27 - 2,32 (m, 2 H) 2,32 - 2,46 (m, 4 H) 3,52 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 7,14 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J* = 16,48, 8,24 Hz, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₅N₃OF₃I [M+H]⁺ 532,1067, encontrado 532,1057.

Rendimiento: 87%

3-Bromo-4-ciano-N-ciclopropilbenzamida (cmpd (IXB), etapa n)

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,63 (m, 2 H) 0,69 - 0,76 (m, 2 H) 2,86 (td, *J* = 7,29, 4,09 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J* = 8,18, 1,59 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 8,23 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J* = 4,39 Hz, 1 H)

Preparación 13**N-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3-etinilfenil)acetamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

A una solución de 241 mg (0,45 mmol) de N-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-2-(3-yodofenil)acetamida en 5 mL de DMF seco, desgasificado con corriente de argón durante 30 min, se añadieron 0,13 mL (0,91 mmol) de trimetilsilil acetileno, 9 mg (0,045 mmol) de yoduro de cobre, 0,62 mL (4,54 mmol) de trietilamina y 32 mg (0,045 mmol) de bis(trifenilfosfina) cloruro de paladio. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió entonces en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. A continuación, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Finalmente se cromatografió el crudo en gel de sílice (DCM-MeOH-NH₃ 9/1/0,04) para proporcionar 193 mg (85%) de N-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-2-[3-[(trimetilsilil) etinil]fenil] acetamida (cmpd. de fórmula (XXIX), etapa o), como un aceite denso.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,22 - 0,23 (m, 10 H) 0,97 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,27 - 2,32 (m, 3 H) 2,30 - 2,45 (m, 5 H) 3,52 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 8,03 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₃₄N₃OF₃Si [M+H]⁺ 502,2496, encontrado 502,2485.

Se disolvieron 193 mg (0,39 mmol) de *N*-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-2-{3-[(trimetilsilil)etnil]fenil} acetamida en 5 mL de metanol y se desgasificó la solución con corriente de argón durante 10 minutos. Se añadieron 56 mg (0,4 mmol) de carbonato potásico seco y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, para dar 152 mg (92%) del compuesto del título como un aceite (cmpd IIIC, etapa p).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,97 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H) 2,28 - 2,32 (m, 2 H) 2,33 - 2,46 (m, 6 H) 3,52 (s, 2 H) 3,65 - 3,69 (m, 2 H) 4,17 (s, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,44 (s, 1 H) 7,65 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₆N₃O₃ [M+H]⁺ 430,2101, encontrado 430,2096.

De acuerdo con este mismo método, pero empleando intermedios adecuados, se prepararon los siguientes compuestos:

***N*-ciclopropil-5-etinil-2-metilbenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

***N*-ciclopropil-3-etinil-4-metilbenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

***N*-ciclopropil-5-etinil-2-fluorobenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,49 - 0,59 (m, 2 H) 0,65 - 0,73 (m, 2 H) 2,82 (td, *J* = 7,28, 3,94 Hz, 1 H) 7,30 (t, *J* = 9,62 Hz, 1 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H) 8,45 (br., s., 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₀NOF [M+H]⁺ 204,0819, encontrado 204,0819.

***N*-ciclopropil-3-etinil-4-fluorobenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,52 - 0,59 (m, 2 H) 0,66 - 0,73 (m, 2 H) 2,83 (tq, *J* = 7,44, 3,89 Hz, 1 H) 4,57 (s, 1 H) 7,39 (t, *J* = 9,07 Hz, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,01 (dd, *J* = 6,87, 2,29 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₀NOF [M+H]⁺ 204,0819, encontrado 204,0820.

***N*-ciclopropil-3-etinil-5-fluorobenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,54 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 2,85 (qt, *J* = 7,45, 3,66 Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 7,52 (dd, *J* = 7,69, 1,10 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J* = 9,25, 1,92 Hz, 1 H) 7,77 - 7,79 (m, 1 H) 8,58 (d, *J* = 3,66 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₁₀NOF [M+H]⁺ 204,0819, encontrado 204,0826.

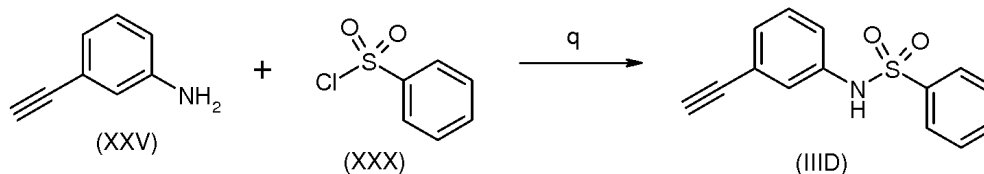
***N*-ciclopropil-4-etinilbenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

***N*-(ciclopropilmetil)-3-etinilbenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

***N*-ciclopropil-2-(3-etinilfenil)acetamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)**

4-Ciano-*N*-ciclopropil-3-etinilbenzamida (cmpd (IIIC), etapas o y p)

Preparación 14



***N*-(3-etinilfenil)benzenosulfonamida (cmpd (IIID), etapa q)**

Se añadieron 136 μL (1,07 mmol) de cloruro de benzenosulfonilo a una solución de 150 mg (1,28 mmol) de 3-aminofenilacetileno y 0,3 mL (2,56 mmol) de 2,6-lutidina en 4 mL de THF seco. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió otra cantidad de 0,3 mL de 2,6-lutidina a la mezcla de reacción. Se agitó la solución durante una noche y se calentó a 60 °C durante 8 horas adicionales, se diluyó entonces con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1M, una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, proporcionando 230 mg (96%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 4,17 (s, 1 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 7,54 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H)

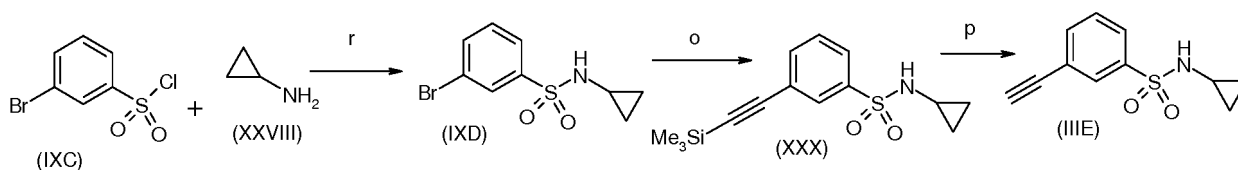
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NOF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258,0583, encontrado 258,0577.

De acuerdo con este mismo método, pero empleando el cloruro de sulfonilo adecuado, se prepararon los siguientes intermedios:

***N*-(3-etinilfenil)metanosulfonamida (cmpd (IIID), etapa q)**

***N*-(3-etinilfenil)ciclopropanosulfonamida (cmpd (IIID), etapa q)**

Preparación 15



***N*-ciclopropil-3-etinilbencensulfonamida (cmpd (III E), etapas r, o, p)**

Se disolvieron 200 mg (0,78 mmol) de cloruro de *m*-bromosulfonilo en 5 mL de THF seco y se añadieron 152 μL (2,34 mmol) de ciclopropilamina bajo agitación. La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar, después de trituración con éter de petróleo, 145 mg (67%) de 3-bromo-*N*-ciclopropilbencensulfonamida (compuesto de fórmula (cmpd (IXD)), etapa r).

Este último se disolvió en 5 mL de DMF seco en un vial de microondas y se añadieron consecutivamente 28 mg (0,12 mmol) de yoduro de cobre, 84 mg (0,12 mmol) de bis(trifenilfosfina) de dicloruro de paladio, 81 \square L de trimetilsililacetileno, y 763 \square L de TEA. Se degasificó el disolvente con corriente de argón durante 10 minutos y se sometió a la mezcla a irradiación de microondas a 60 $^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se filtró entonces la mezcla a través de un relleno de celite y se evaporó el filtrado a sequedad. Se redisolvió el residuo en DCM y se lavó con KHSO_4 al 5%. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar *N*-ciclopropil-3-[(trimetilsilil)etinil]bencenosulfonamida (cmpd (XXX), etapa o).

Este intermedio se disolvió en 10 mL de metanol, se añadieron 88 mg (0,64 mmol) de K_2CO_3 seco y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h.

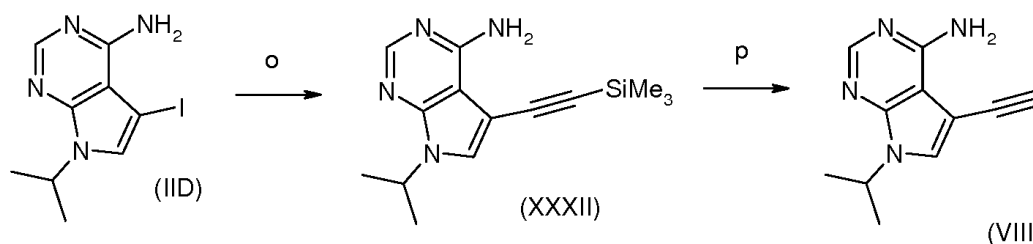
Se eliminó el disolvente *in vacuo*, se recogió el residuo con DCM y se lavó con KHSO_4 al 5%. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título (cmpd (III E), etapa p).

De acuerdo con este mismo método, pero empleando el derivado amino adecuado, se prepararon los siguientes intermedios:

3-Etinil-*N*-metilbencensulfonamida (cmpd (III E), etapas r, o, p)

3-Etinil-*N*-fenilbencensulfonamida (cmpd (III E), etapas r, o, p)

Preparación 16



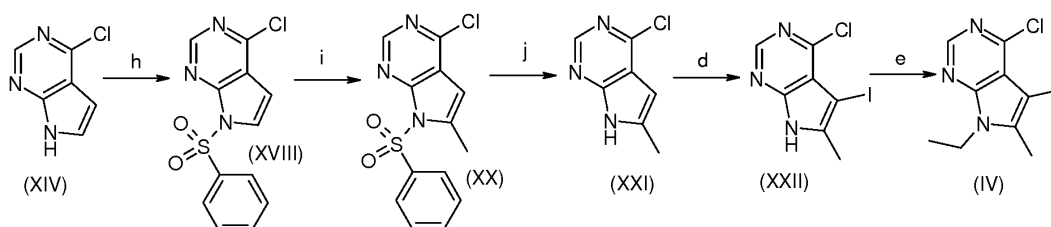
5-Etinil-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (VIII), etapas o y p)

Se disolvieron 455 mg (1,51 mmol) de 5-yodo-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en 15 mL de DMF seco y se desgasificó con corriente de argón. Se añadieron consecutivamente 52 mg (0,074 mmol) de bis(trifenilfosfina) de dicloruro de paladio, 21 mg (0,116 mmol) de yoduro de cobre, 2 mL (14,89 mmol) de trietilamina y 424 μ L de trimetilsililacetileno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se vertió a continuación en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar, después de cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/hexano, desde 1/1 hasta 7/3), 419 mg de 7-(propan-2-il)-5-[(trimetilsilil)etilil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (cmpd (XXXII), etapa o).

Este intermedio (415 mg, 1,52 mmol) se disolvió en metanol, desgasificado con corriente de argón (15 mL) y se añadió carbonato potásico (1,05 mg, 7,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente *in vacuo*, se recogió el residuo con DCM y se lavó con KHSO_4 acuoso al 5%. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título (cmpd (VIII), etapa p).

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 1,43 (d, $J = 6,84$ Hz, 6 H) 4,27 (s, 1 H) 4,84 - 4,94 (m, 1 H) 6,98 (br. s., 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H)

Preparación 17



20

4-Cloro-7-etil-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (IV), etapas h, i, j, d, e)

Se añadieron carbonato de cesio (2,13 g, 6,54 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (417 μ L, 3,27 mmol) a una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 3,27 mmol) en DMF (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice eluida con dicloroetano/acetato de etilo 7/3 proporcionando 761 mg (79%) de 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XVIII), etapa h).

30

Se añadió por goteo, durante 10 minutos, el último intermedio (400 mg, 1,37 mmol) disuelto en 5 mL de THF seco, a una solución en THF seco (5 mL) de diisopropilamida de litio 2M en THF (0,83 mL, 1,65 mmol) enfriada a -78 $^\circ\text{C}$, bajo atmósfera de argón. Se mantuvo la mezcla en estas condiciones durante 1 hora y a continuación se añadió yoduro de metilo (0,11 mL, 1,78 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas y durante este periodo se añadieron 0,21 mL adicionales de yoduro de metilo. Después de 4 horas se llevó la temperatura a -10 $^\circ\text{C}$ y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio acuoso. Se extrajo entonces el producto con acetato de etilo, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó, proporcionando 4-cloro-6-metil-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XX), etapa i).

Este intermedio (1,37 mmol) se disolvió en 10 mL de THF y se añadieron 5 mL de metanol y 0,5 g hidróxido sódico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se eliminó el disolvente *in vacuo*. Se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó, dando 223 mg de 4-cloro-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XXI), etapa j).

45

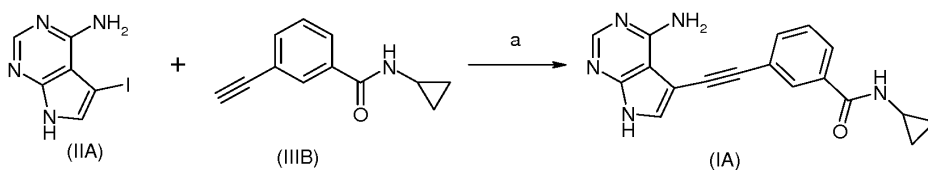
Este intermedio (1,37 mmol) se disolvió en cloroformo (10 mL) y se añadió N-yodosuccinimida (308 mg, 1,37 mmol). Se llevó la mezcla a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y cloruro amónico. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice 1,2-dicloroetano/acetato de etilo 6/4, dando 110 mg de 4-cloro-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (XXII), etapa d).

50

El último intermedio (0,39 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se añadieron carbonato de cesio (257 mg, 0,79 mmol) y yodoetano (47 μ L, 0,59 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió entonces en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó finalmente mediante cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/acetato de etilo dando 51 mg de 4-cloro-7-etil-5-yodo-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (cmpd (IV), etapa e).

55

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 1,24 - 1,32 (m, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 4,36 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H) 8,58 (s, 1 H)

Ejemplo 1

5

3-[(4-Amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 15). [R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10 Se disolvieron 60 mg (0,245 mmol) de 5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (preparada como se describe en la preparación 1) en 4 mL de DMF seco en un vial de microondas. Se añadieron al medio de reacción 10 mg (0,048 mmol) de yoduro de cobre, 48 mg (0,26 mmol) de N-ciclopropil-3-etnilbenzamida (preparada como se describe en la preparación 8), 34 mg (0,048 mmol) de bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio y 346 μ L de TEA. Se desgasificó el disolvente con corriente de argón durante 10 min y se sometió a la mezcla a irradiación de microondas a 60 °C durante 30 minutos y se filtró entonces a través de un relleno de celite y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash (DCM/MeOH 95/5) proporcionando 23 mg (30%) del compuesto del título.

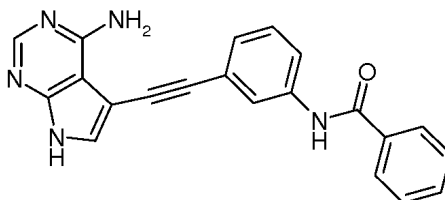
15 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,44, 3,89 Hz, 1 H) 2,82 - 2,90 (m, 1 H) 6,58 (br. s., 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,70 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H) 12,06 (br. s., 1 H)

20

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₅N₅O [M+H]⁺ 318,1350, encontrado 318,1346.

25 De acuerdo con este mismo método, pero empleando intermedios adecuados de yodo y derivados de acetileno, se prepararon los siguientes compuestos:

3-[(4-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenol (cmpd (V), etapa a)



N-{3-[(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}benzamida (cmpd 9). [R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=fenil]

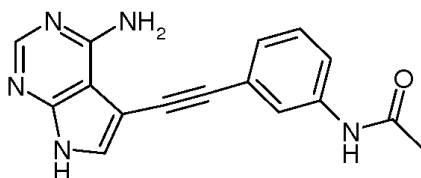
40 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,57 (br. s., 2 H) 7,31 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,59 - 7,64 (m, 2 H) 7,77 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 7,14 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)

45

HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₅N₅O [M+H]⁺ 354,1350, encontrado 354,1350.

Rendimiento: 36%

45



50

N-{3-[(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}acetamida (cmpd 14). [R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=metil]

55

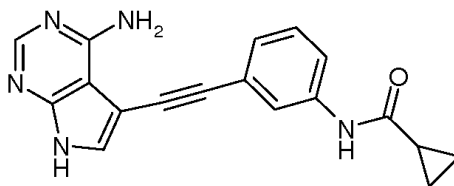
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,02 - 2,09 (m, 3 H) 6,15 - 6,74 (m, 2 H) 7,22 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,33 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,51 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 12,03 (br. s., 1 H)

60

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃N₅O [M+H]⁺ 292,1193, encontrado 292,1191.

Rendimiento: 29%

5

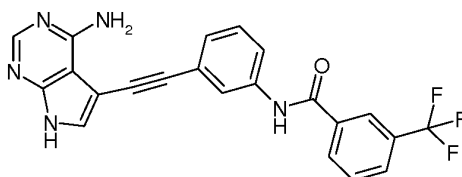


10

***N*-{3-[(4-amino-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]fenil}ciclopropanocarboxamida (cmpd 13).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=ciclopropil]**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,77 - 0,85 (m, 4 H) 1,71 - 1,83 (m, 1 H) 6,55 (br. s., 2 H) 7,22 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,33 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 12,03 (br. s., 1 H)

15 HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₅N₅O [M+H]⁺ 318,1350, encontrado 318,1352.
Rendimiento: 24%

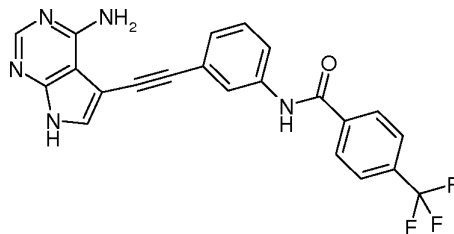


25

***N*-{3-[(4-amino-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida (cmpd 24).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=3-(trifluorometil)fenil]**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,58 (br. s., 2 H) 7,34 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,43 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,77 - 7,79 (m, 1 H) 7,81 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 8,28 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)

30 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₄N₅FO₃ [M+H]⁺ 422,1223, encontrado 422,1223.
Rendimiento: 12%

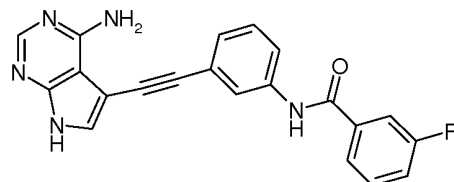


45

***N*-{3-[(4-amino-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-4-(trifluorometil)benzamida (cmpd 25).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=4-(trifluorometil)fenil]**

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,52 (br. s., 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,43 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,76 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,16 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H) 10,56 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)

50 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₄N₅FO₃ [M+H]⁺ 422,1223, encontrado 422,1221.
Rendimiento: 16%

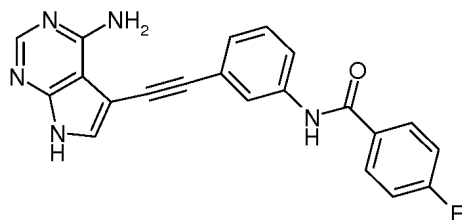


60

***N*-{3-[(4-amino-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-3-fluorobenzamida (cmpd 26).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=3-fluorofenil]**

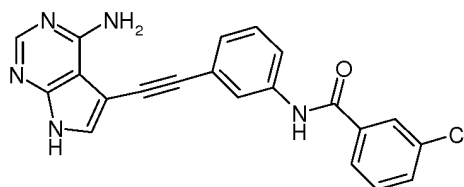
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,58 (br. s., 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,47 (td, *J* = 8,43, 2,01 Hz, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 3 H) 7,78 (t, *J* = 9,71 Hz, 3 H) 7,83 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)

65 HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₄N₅OF [M+H]⁺ 372,1255, encontrado 372,1255.
Rendimiento: 11%



N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-4-fluorobenzamida (cmpd 27).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=4-fluorofenil]

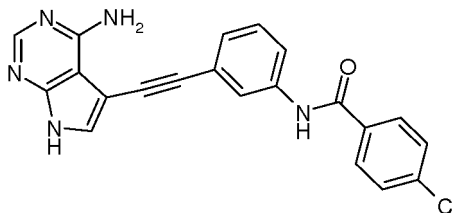
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 6,21 - 6,81 (m, 2 H) 7,31 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 4 H) 7,63 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,76 (dd, $J = 8,24, 1,10$ Hz, 1 H) 8,00 (t, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 8,03 - 8,07 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OF}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,1255, encontrado 372,1263.
 Rendimiento: 22%



N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-y)etnil]fenil}-3-clorobenzamida (cmpd 28).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=3-clorofenil]

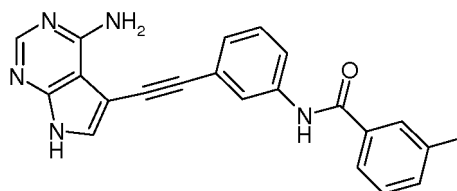
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,63 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,74 - 7,78 (m, 1 H) 7,77 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J = 7,51$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,13 (br. s., 1 H) 12,02 - 12,09 (m, 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,0960, encontrado 388,0957.
 Rendimiento: 20%

35



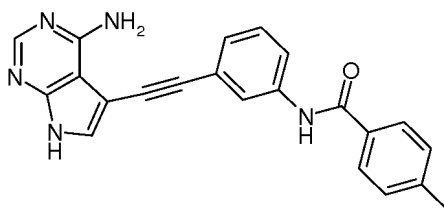
N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-4-clorobenzamida (cmpd 29).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=4-clorofenil]

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 6,55 (d, $J = 6,41$ Hz, 2 H) 7,32 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,41 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 3 H) 7,76 (dd, $J = 8,24, 1,10$ Hz, 1 H) 7,96 - 8,03 (m, 3 H) 8,12 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
 50 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,0960, encontrado 388,0961.
 Rendimiento: 27%



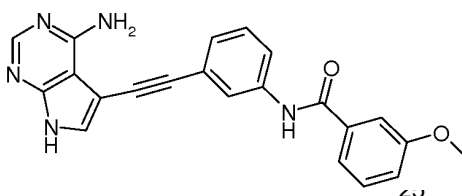
- 60 **N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-3-metilbenzamida (cmpd 30).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=3-metilfenil]

- $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 6,53 (br. s., 2 H) 7,30 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 3 H) 7,63 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 3 H) 8,01 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
 65 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,1506, encontrado 368,1510.
 Rendimiento: 15%



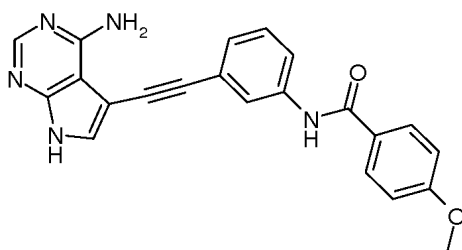
- 10 **N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-4-metilbenzamida (cmpd 31).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=4-metilfenil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,39 (s, 3 H) 6,52 (br. s., 2 H) 7,30 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 8,01 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,02-10,42 (m, 1 H) 11,73 - 12,20 (m, 1 H)
 15 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇N₅O [M+H]⁺ 368,1506, encontrado 368,1511.
 Rendimiento: 18%



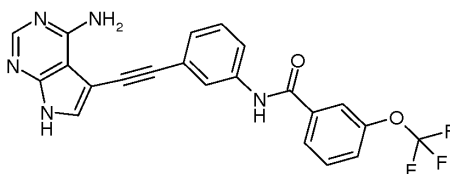
- 30 **N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-3-metoxibenzamida (cmpd 32).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=3-metoxifenil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,85 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,31 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,49 - 7,51 (m, 1 H) 7,55 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,06, 1,10 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H) 11,47 - 12,31 (m, 1 H)
 30 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇N₅O [M+H]⁺ 384,1455, encontrado 384,1459.
 Rendimiento: 25%



- 45 **N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-4-metoxibenzamida (cmpd 33).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=4-metoxifenil]

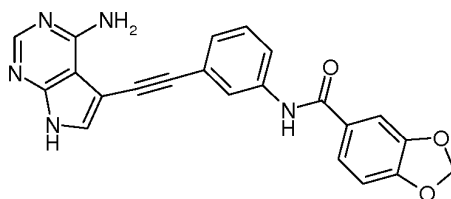
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,85 (s, 3 H) 6,55 (br. s., 2 H) 7,08 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H) 7,29 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,39 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 8,15, 1,01 Hz, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 2 H) 8,00 - 8,01 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H) 12,04 (br. s., 1 H)
 50 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇N₅O₂ [M+H]⁺ 384,1455, encontrado 384,1452.
 Rendimiento: 21%



- 55 **N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-3-(trifluorometoxi)benzamida (cmpd 34).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=3-(trifluorometoxi)fenil]

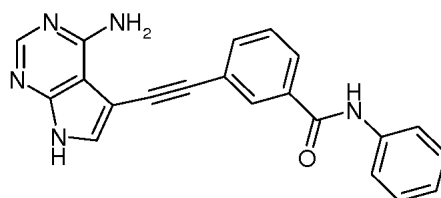
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,58 (d, *J* = 9,71 Hz, 2 H) 7,34 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,42 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,69 - 7,72 (m, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 8,24, 1,10 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
 60 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₄N₅O₂F₃ [M+H]⁺ 438,1173, encontrado 438,1169.

Rendimiento: 17%



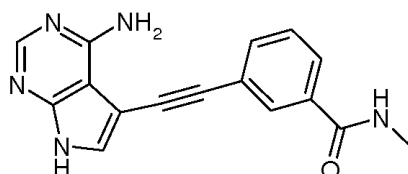
5 **N-{3-[(4-amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinin]fenil}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (cmpd 35).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=5-(1,3-benzodioxolil)fenil]

10 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 6,14 (s, 2 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,07 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J = 8,15, 1,74$ Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 12,04 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,1248, encontrado 398,1245.
 Rendimiento: 8%



15 **3-[(4-Amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinin]-N-fenilbenzamida (cmpd 16).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCO, R7=fenil]

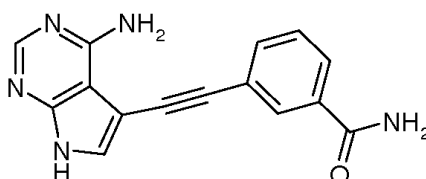
20 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 6,63 (br. s., 1 H) 7,12 (t, $J = 7,42$ Hz, 1 H) 7,36 (t, $J = 7,97$ Hz, 2 H) 7,58 (t, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,78 (d, $J = 7,69$ Hz, 3 H) 7,93 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354,1350, encontrado 354,1355.
 Rendimiento: 12%



25 **3-[(4-Amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinin]-N-metilbenzamida (cmpd 17).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CONH, R7=metil]

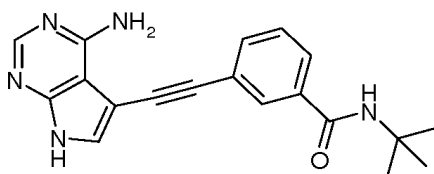
30 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 2,79 (d, $J = 4,58$ Hz, 3 H) 6,24 - 6,90 (m, 2 H) 7,48 - 7,52 (m, 1 H) 7,61 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,53 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H) 12,06 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292,1193, encontrado 292,1192.
 Rendimiento: 67%

35 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 6,60 (br. s., 2 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 (s, 1 H) 7,71 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,88 (m, 1 H) 8,05 (d, $J = 1,65$ Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 11,92 - 12,20 (m, 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,1037, encontrado 278,1037.



40 **3-[(4-Amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinin]benzamida (cmpd 18).**
[R1=R2=R3=R4=R6=R7=H, A=triple enlace, L=CONH]

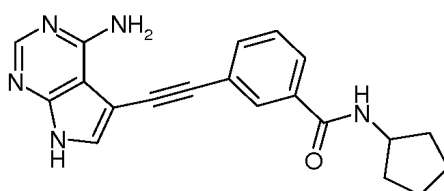
$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 6,60 (br. s., 2 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 3 H) 7,61 (s, 1 H) 7,71 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,88 (m, 1 H) 8,05 (d, $J = 1,65$ Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 11,92 - 12,20 (m, 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278,1037, encontrado 278,1037.



- 5 **3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-terc-butilbenzamida (cmpd 20).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CONH, R7=terc-butil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,39 (s, 10 H) 6,22 - 6,85 (m, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,61 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₉N₅O [M+H]⁺ 334,1663, encontrado 334,1667.

10 Rendimiento: 19%

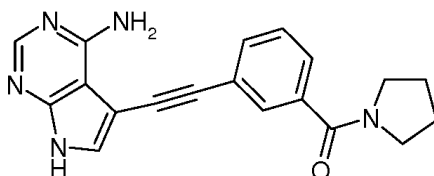


- 15 **3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopentilbenzamida (cmpd 21).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopentil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,54 (br. s., 6 H) 1,70 (br. s., 3 H) 1,78 - 1,95 (m, 3 H) 4,17 - 4,29 (m, 1 H) 6,60 (br. s., 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,61 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,38 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H) 12,06 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₉N₅O [M+H]⁺ 346,1663, encontrado 346,1675.

20 Rendimiento: 9%

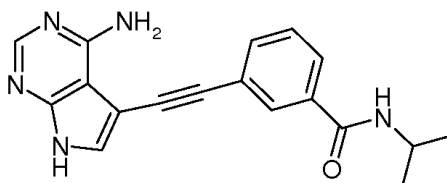


- 25 **{3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona (cmpd 22).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CON(Y). Y y R7 juntos = pirrolidinil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,78 - 1,91 (m, 5 H) 3,39 (t, *J* = 6,50 Hz, 3 H) 3,47 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H) 6,45 - 6,73 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H) 7,67 - 7,69 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₇N₅O [M+H]⁺ 332,1506, encontrado 332,1516.

30 Rendimiento: 43%

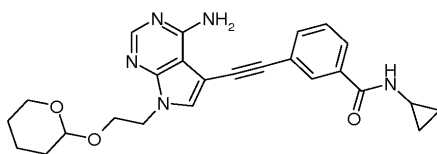


- 35 **3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-(propan-2-il)benzamida (cmpd 23).**
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CONH, R7= propan-2-il]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,17 (d, *J* = 6,59 Hz, 7 H) 4,02 - 4,15 (m, 1 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,61 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 12,06 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₇N₅O [M+H]⁺ 320,1506, encontrado 320,1502.

40 Rendimiento: 20%

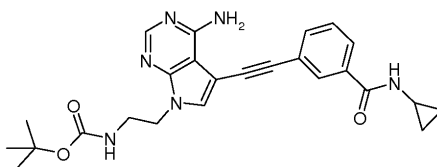


5 **3-((4-Amino-7-[[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd (IA))** [R1=R3=R4=R6=H, R2=2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 1,30 - 1,48 (m, 6 H) 1,49 - 1,58 (m, 1 H) 1,59 - 1,68 (m, 1 H) 2,86 (tq, *J* = 7,44, 3,95 Hz, 2 H) 3,52 (ddd, *J* = 11,26, 8,43, 3,02 Hz, 1 H) 3,73 (dt, *J* = 10,71, 5,27 Hz, 1 H) 3,93 (ddd, *J* = 10,94, 6,73, 4,67 Hz, 1 H) 4,26 - 4,33 (m, 1 H) 4,34 - 4,41 (m, 2 H) 4,56 (t, *J* = 3,30 Hz, 1 H) 6,65 (br. s., 2 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,70 - 7,73 (m, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₁₇N₅O₃ [M+H]⁺ 444,2187, encontrado 444,2177.

Rendimiento: 67%

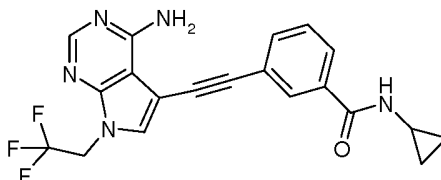


15 **[2-((4-Amino-5-[[3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]etil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]etil) carbamato de *tert*-butilo (cmpd (IA))** [R1= R3=R4=R6=H, R2= *tert*-butoxicarbonilaminoetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,56 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,76 (m, 2 H) 1,32 (s, 9 H) 2,86 (td, *J* = 7,37, 3,94 Hz, 1 H) 4,18 (t, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 6,29 - 6,77 (m, 1 H) 6,91 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 7,40 - 7,54 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,70 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₈N₆O₃ [M+H]⁺ 461,2296, encontrado 461,2295.

Rendimiento: 55%

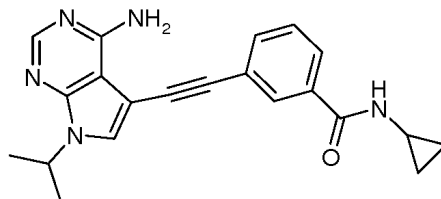


20 **3-[[4-Amino-7-((2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 36).**[R1=R3=R4=R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,50 - 0,64 (m, 2 H) 0,65 - 0,76 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,45, 3,95 Hz, 1 H) 5,10 (q, *J* = 9,10 Hz, 2 H) 6,24 - 7,06 (m, 2 H) 7,51 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 7,82 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₆N₅OF₃ [M+H]⁺ 400,1380, encontrado 400,1381.

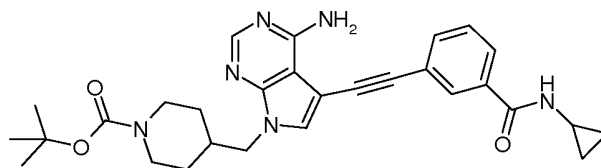
Rendimiento: 78%



25 **3-[[4-Amino-7-((propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 40).** [R1=R3=R4=R6=H, R2= propan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,60 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 1,45 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H) 2,86 (td, *J* = 7,37, 3,75 Hz, 2 H) 4,88 - 4,95 (m, 1 H) 6,66 (s, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,68 - 7,71 (m, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H)

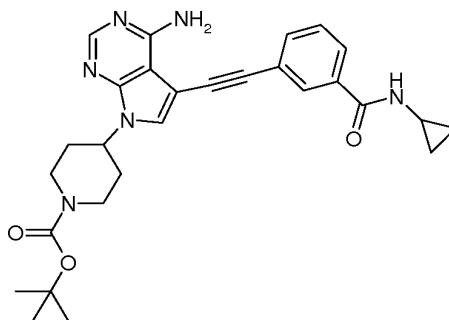
HRMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{21}N_5O$ $[M+H]^+$ 360,1819, encontrado 360,1819.
Rendimiento: 22%



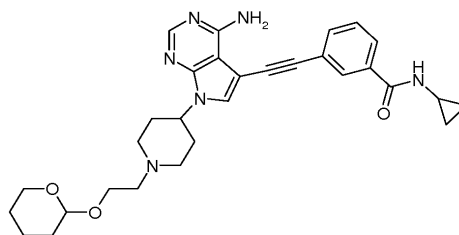
5 **4-[(4-Amino-5-[[3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]etnil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil]piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (IA))** [R1= R3=R4=R6=H, R2= N-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil, A=triple enlace, L=CONH, R7= ciclopropil]

10 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 0,56 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 1,04 - 1,12 (m, 2 H) 1,38 (s, 9 H) 1,43 (m, $J = 11,54$ Hz, 1 H) 1,95 - 2,08 (m, 1 H) 2,59 - 2,73 (m, 1 H) 2,86 (tq, $J = 7,50, 3,98$ Hz, 1 H) 3,91 (m, $J = 11,36$ Hz, 1 H) 4,05 (d, $J = 7,14$ Hz, 1 H) 6,65 (br. s., 2 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,71 (s, 0 H) 7,81 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,52 (d, $J = 4,03$ Hz, 1 H)

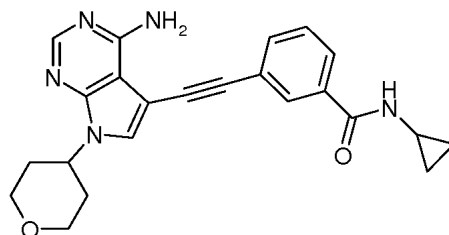
15 HRMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{34}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 515,2765, encontrado 515,2758.
Rendimiento: 37%



20 **4-(4-Amino-5-[[3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]etnil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidine-1-carboxilato de *terc*-butilo (cmpd (IA))**. [R1= R3=R4=R6=H, R2= N-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



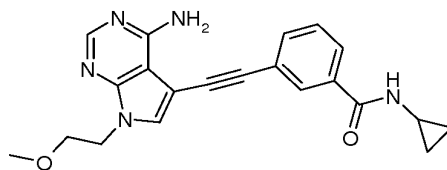
25 **3-[[4-Amino-7-{1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd (IA))** R1=R3=R4=R6=H, R2=1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil], A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



30 **3-[[4-Amino-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 47)**. [R1= R3=R4=R6=H, R2= tetrahydro-2H-piran-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

35 1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) □ ppm 0,54 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 1,86 (dd, $J = 12,27, 2,26$ Hz, 2 H) 2,09 (qd, $J = 12,23, 4,46$ Hz, 2 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 2 H) 4,00 (dd, $J = 11,35, 3,91$ Hz, 2 H) 4,71 -

4,85 (m, 1 H) 6,68 (br. s., 2 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,70 (dt, $J = 7,78, 1,30$ Hz, 1 H) 7,81 (dt, $J = 7,81, 1,46$ Hz, 1 H) 7,84 - 7,90(m, 1 H) 7,99 (t, $J = 1,53$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, $J = 4,15$ Hz, 1 H)

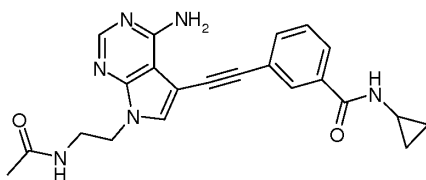


5

3-([4-Amino-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 48).
[R1= R3=R4=R6=H, R2=2-metoxietil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (td, $J = 7,29, 4,09$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 3 H) 3,68 (t, $J = 5,31$ Hz, 2 H) 4,27 - 4,35 (m, 2 H) 6,66 (br. s., 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,71 (dt, $J = 7,81, 1,34$ Hz, 1 H) 7,80 (dt, $J = 7,87, 1,43$ Hz, 1 H) 7,99 (t, $J = 1,53$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,51 (d, $J = 4,15$ Hz, 1 H)

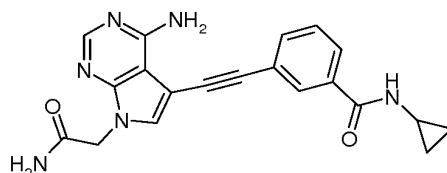
10



15

3-([7-[2-(Acetilamino)etil]-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 49).
[R1= R3=R4=R6=H, R2=2-(acetilaminoetil), A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

20

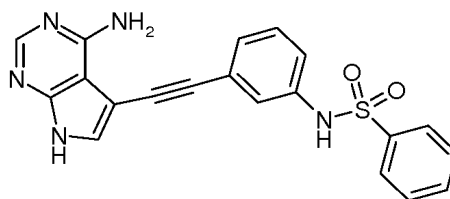


20

3-([4-Amino-7-(2-amino-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 50).
[R1= R3=R4=R6=H, R2=2-amino-2-oxoetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,52 - 0,63 (m, 2 H) 0,66 - 0,75 (m, 2 H) 2,86 (tq, $J = 7,38, 3,95$ Hz, 1 H) 4,79 (s, 2 H) 6,66 (br. s., 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 1 H) 7,60 - 7,62 (m, 1 H) 7,63 (br. s., 1 H) 7,72 (dt, $J = 7,87, 1,31$ Hz, 1 H) 7,81 (dt, $J = 7,84, 1,45$ Hz, 1 H) 8,00 (t, $J = 1,53$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,52 (d, $J = 4,03$ Hz, 1 H)

25



30

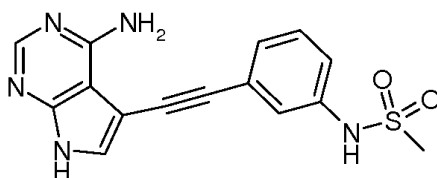
N-([3-([4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil)]fenil)benzenesulfonamida (cmpd 3).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHSO2, R7=fenil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 6,54 (br. s., 2 H) 7,09 - 7,12 (m, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,77 - 7,80 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,44 (s, 1 H) 12,04 (br. s., 1 H)

35

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₅N₅O₂S [M+H]⁺ 390,1019, encontrado 390,1027.

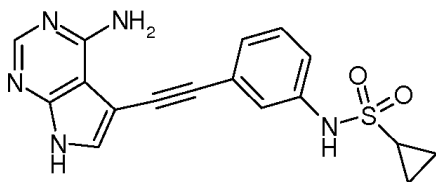
Rendimiento: 41%



***N*-{3-[(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]fenil}metanosulfonamida (cmpd 4).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHSO2, R7=metil]**

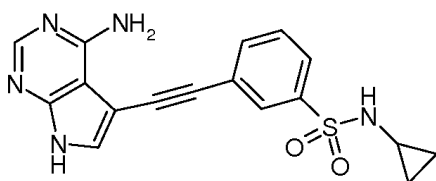
- 5 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,03 (s, 3 H) 6,30 - 6,72 (m, 2 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,29 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 (t, *J* = 1,65 Hz, 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,62 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 9,87 (br. s., 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₃N₅O₂S [M+H]⁺ 328,0863, encontrado 328,0862.
Rendimiento: 29%

10



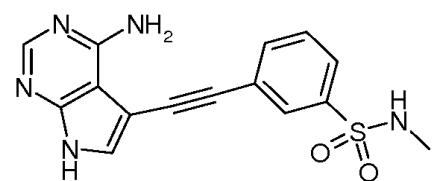
***N*-{3-[(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]fenil}ciclopropanosulfonamida (cmpd 5).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHSO2, R7=ciclopropil]**

15



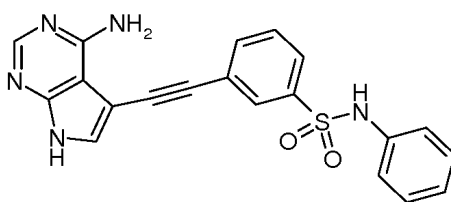
**3-[(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]-*N*-ciclopropilbencensulfonamida (cmpd 6).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=SO₂NH, R7=ciclopropil]**

20



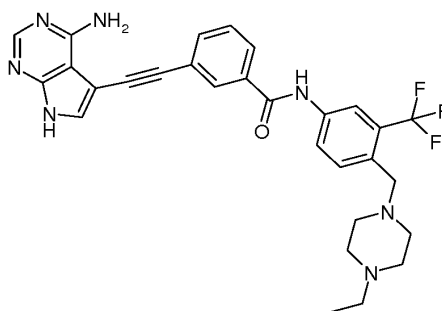
**3-[(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]-*N*-metilbencensulfonamida (cmpd 7).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=SO₂NH, R7=metil]**

25



**3-[(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]-*N*-fenilbencensulfonamida (cmpd 8).
[R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=SO₂NH, R7=fenil]**

30

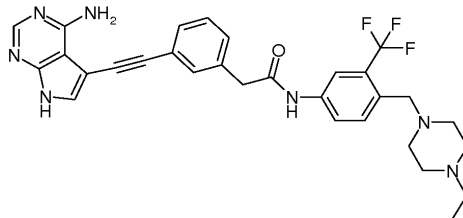


3-[(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etnil]-*N*-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}benzamida (cmpd 19). [R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CONH, R7=4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 0,99 (t, $J = 7,14$ Hz, 3 H) 2,19 - 2,46 (m, 10 H) 3,57 (s, 3 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,60 (t, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J = 8,61$ Hz, 1 H) 7,80 (dt, $J = 7,83, 1,21$ Hz, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H) 8,05 (dd, $J = 8,52, 1,92$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,16 (t, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{OF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548,2380, encontrado 548,2392.

Rendimiento: 21%

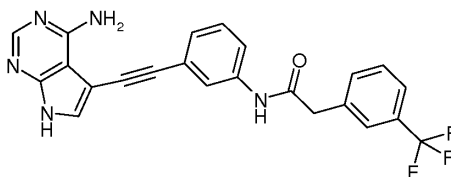


2-{3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}acetamida (compd 12). [R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=CH₂CONH, R7=4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 0,97 (t, $J = 7,05$ Hz, 3 H) 1,95 - 2,47 (m, 9 H) 3,53 (s, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 6,18 - 6,76 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H) 7,46 (d, $J = 7,51$ Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,59 (d, $J = 2,56$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,43$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J = 8,52, 1,74$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H) 12,03 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{OF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 562,2537, encontrado 562,2537.

Rendimiento: 22%

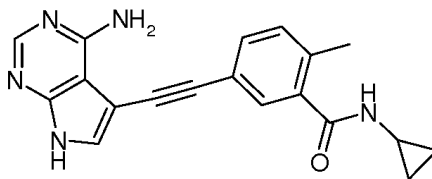


N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]fenil}-2-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (compd 11). [R1=R2=R3=R4=R6=H, A=triple enlace, L=NHCOCH₂, R7= 3-(trifluorometil)fenil]

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 3,80 (s, 2 H) 6,53 (br. s., 2 H) 7,25 (d, $J = 7,69$ Hz, 1 H) 7,35 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 5 H) 7,71 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{OF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,1380, encontrado 436,1380.

Rendimiento: 20%

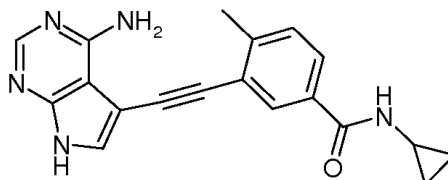


5-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (compd 41). [R1=R2=R3=R6=H, R4=2-metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 0,50 - 0,58 (m, 2 H) 0,66 - 0,72 (m, 2 H) 2,31 - 2,37 (m, 3 H) 2,83 (tq, $J = 7,44, 3,89$ Hz, 1 H) 6,29 - 6,77 (m, 2 H) 7,27 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,48 (m, 1 H) 7,50 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,36 (d, $J = 4,21$ Hz, 1 H) 12,02 (br. s., 1 H)

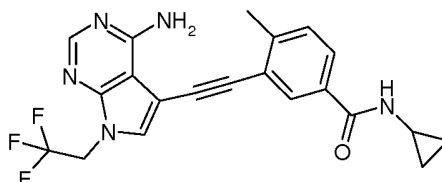
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,1506, encontrado 332,1503.

Rendimiento: 6%



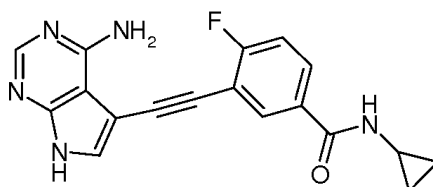
3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 42).
[R1=R2=R3=R6=H, R4=4-metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

5 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,54 - 0,61 (m, 2 H) 0,67 - 0,73 (m, 2 H) 2,85 (tq, *J* = 7,51, 3,91 Hz, 1 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,39 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,46 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₇N₅O [M+H]⁺ 332,1506, encontrado 332,1497.
 Rendimiento: 4%.



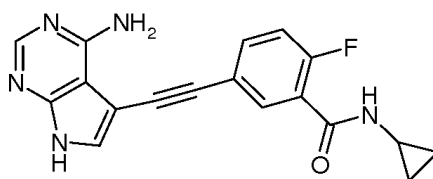
3-[(4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 52).
[R1= R3= R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, R4=4-metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

15 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,54 - 0,61 (m, 2 H) 0,66 - 0,74 (m, 2 H) 2,85 (tq, *J* = 7,44, 3,91 Hz, 1 H) 5,10 (q, *J* = 9,28 Hz, 2 H) 6,81 (br. s., 2 H) 7,40 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 8,01 (d, *J* = 1,59 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,45 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)



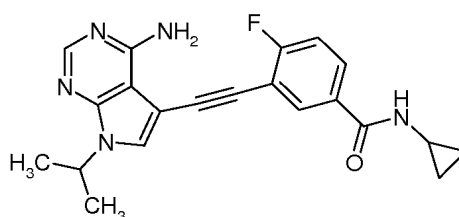
3-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 43).
[R1=R2= R3=R6=H, R4=4-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

25 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 2,85 (tq, *J* = 7,39, 3,86 Hz, 1 H) 6,64 (br. s., 2 H) 7,42 (t, *J* = 9,07 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1 H) 8,07 (dd, *J* = 6,87, 2,11 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,54 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H) 12,15 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄N₅OF [M+H]⁺ 336,1255, encontrado 336,1252.
 Rendimiento: 7%



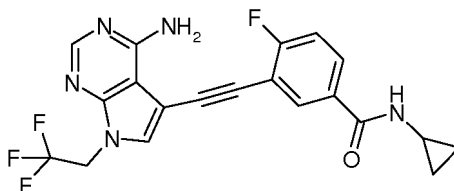
5-[(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida (cmpd 44).
[R1=R2= R3=R6=H, R4=2-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

35 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,56 (m, 2 H) 0,70 (t, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 2,82 - 2,86 (m, 1 H) 6,46 - 6,70 (m, 1 H) 7,32 (t, *J* = 9,34 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,67 - 7,71 (m, 2 H) 7,73 (dd, *J* = 6,69, 2,11 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,47 (d, *J* = 3,85 Hz, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H)
 HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄N₅OF [M+H]⁺ 336,1255, encontrado 336,1256.
 Rendimiento: 2%

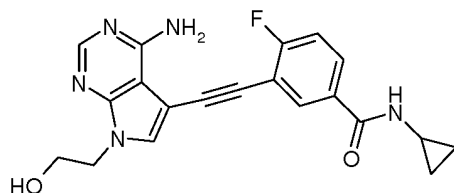


3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 53). [R1= R3= R6=H, R2=propan-2-il, R4=4-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

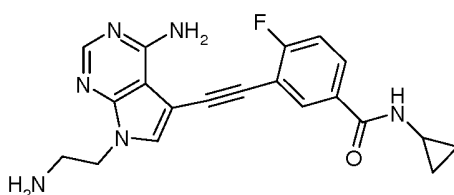
- 5 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 1,45 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,79 – 2,90 (m, 1 H) 4,92 (quin, *J* = 6,77 Hz, 1 H) 6,49 - 6,95 (m, 1 H) 7,42 (t, *J* = 9,09 Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,07 (dd, *J* = 7,02, 2,26 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,54 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)



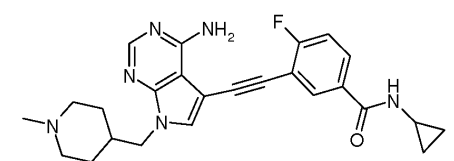
10 3-[[4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 54). [R1= R3= R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, R4= 4-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



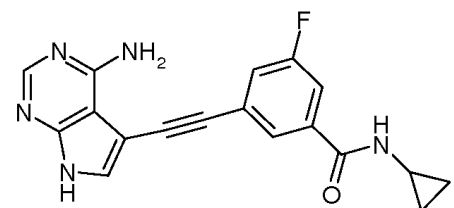
15 3-[[4-Amino-7-(2-hidroxietyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 55). [R1= R3= R6=H, R2= 2-hidroxietyl, R4= 4-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



20 3-[[4-Amino-7-(2-aminoetyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 56). [R1= R3= R6=H, R2= 2-aminoetyl, R4= 4-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



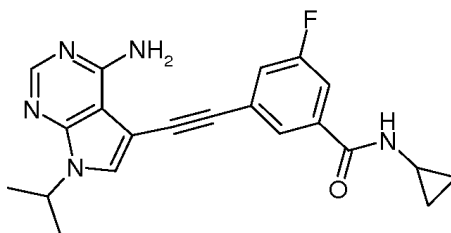
25 3-[[4-Amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 57). [R1= R3= R6=H, R2= (1-metilpiperidin-4-il)metil, R4= 4-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



30 3-[[4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 45). [R1= R2=R3= R6= H, R4= 5-fluoro, A= triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

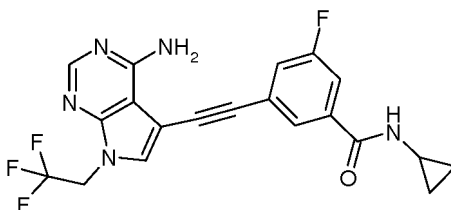
- 35 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,56 - 0,61 (m, 2 H) 0,69 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,49, 3,92 Hz, 1 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,60 (m, *J* = 9,71, 1,28 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,65 (m, *J* = 9,20, 1,17, 1,17 Hz, 1 H) 7,84 (t, *J* = 1,28 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,60 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 12,10 (br. s., 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄N₅OF [M+H]⁺ 336,1255, encontrado 336,1255.

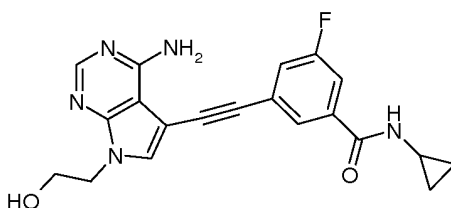


5 **3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (compd 58).**[R1= R3= R6= H, R2= propan-2-il , R4= 5-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

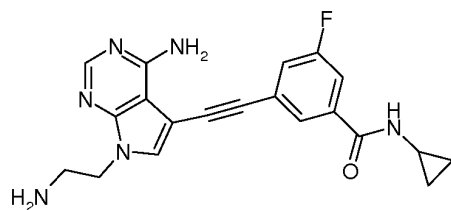
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,52 - 0,63 (m, 2 H) 0,69 - 0,75 (m, 2 H) 1,45 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,82 - 2,91 (m, 1 H) 4,92 (quin, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 6,67 (br. s., 2 H) 7,63 (m, *J* = 17,00, 9,50, 2,50, 1,50 Hz, 2 H) 7,84 (t, *J* = 1,40 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,59 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)



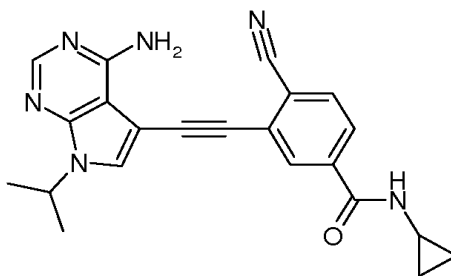
15 **3-[[4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (compd 59).**[R1=R3=R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, R4=5-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



20 **3-[[4-Amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (compd 60).**[R1=R3=R6=H, R2= 2-hidroxietil, R4=5-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



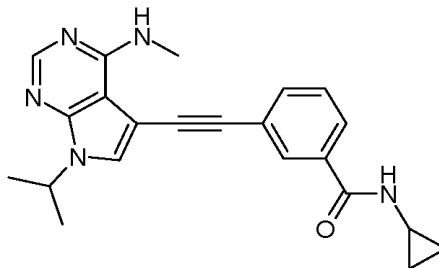
25 **3-[[4-Amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (compd 61).**[R1=R3=R6=H, R2= 2-aminoetil, R4=5-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



30 **3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-4-ciano-N-ciclopropilbenzamida (compd 108).**[R1=R3=R6=H, R2= propan-2-il, R4=4-ciano, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,64 (m, 2 H) 0,70 - 0,77 (m, 2 H) 1,47 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,84 - 2,93 (m, 1 H) 4,94 (quin, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 6,78 (br. s., 2 H) 7,90 (dd, *J* = 8,06, 1,71 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,02 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J* = 1,34 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,75 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

5

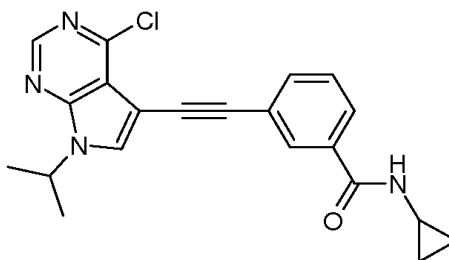


N-ciclopropil-3-{[4-(metilamino)-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil}benzamida (cmpd 63). [R1=metilamino, R3=R4=R6=H, R2= isopropil, H, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,51 - 0,60 (m, 2 H) 0,65 - 0,74 (m, 2 H) 1,42 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,84 (tq, *J* = 7,37, 3,92 Hz, 1 H) 3,04 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H) 4,91 (quin, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 6,51 (br. s., 1 H) 7,43 - 7,52 (m, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 7,84, 1,21 Hz, 1 H) 7,78 (dt, *J* = 7,99, 1,37 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,49 (d, *J* = 4,39 Hz, 1 H)

15

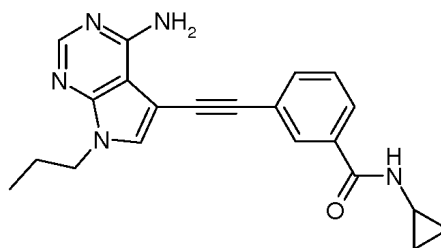


3-{[4-Cloro-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd (V)) [R1=cloro, R3=R4=R6=H, R2= isopropil, H, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

20

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,61 (m, 2 H) 0,67 - 0,76 (m, 2 H) 1,51 (d, *J* = 6,84 Hz, 6 H) 2,86 (td, *J* = 7,26, 4,03 Hz, 1 H) 5,07 (quin, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,66 (dt, *J* = 7,75, 1,31 Hz, 1 H) 7,83 (dt, *J* = 7,87, 1,43 Hz, 1 H) 7,94 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,56 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H)

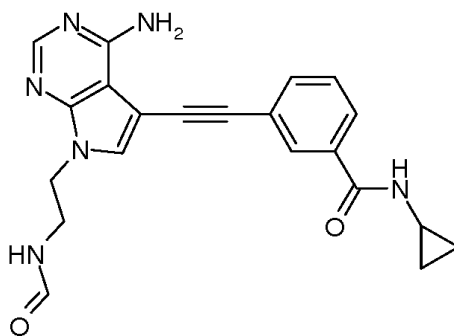
25



3-{[4-Amino-7-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 66). [R1=R3=R4=R6=H, R2= propil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

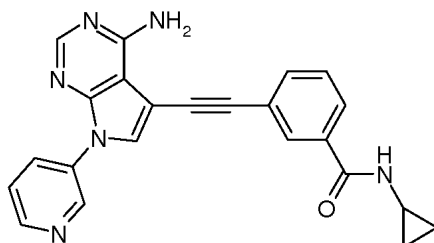
30

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,54 - 0,64 (m, 2 H) 0,67 - 0,75 (m, 2 H) 0,83 (t, *J* = 7,38 Hz, 3 H) 1,79 (sxt, *J* = 7,25 Hz, 2 H) 2,86 (td, *J* = 7,23, 4,09 Hz, 1 H) 4,11 (t, *J* = 7,02 Hz, 2 H) 6,64 (br. s., 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 2 H) 7,80 (dt, *J* = 8,06, 1,34 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H)



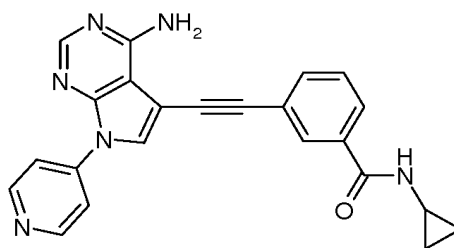
5 **3-({4-Amino-7-[2-(formilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etinil)-N-ciclopropilbenzamida (compd 67).** [R1=R3=R4=R6=H, R2= formilaminoetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,54 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,75 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,40, 3,90 Hz, 1 H) 3,51 (q, *J* = 6,10 Hz, 2 H) 4,23 (t, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 6,67 (br. s., 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 2 H) 8,08 (br. s., 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H)



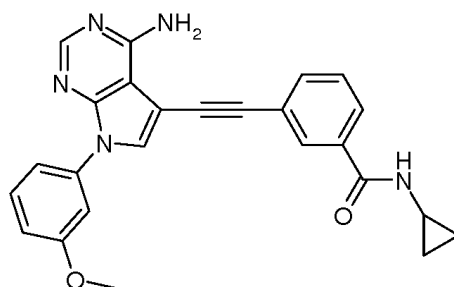
10 **3-({4-Amino-7-(pyridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etinil)-N-ciclopropilbenzamida (compd 68).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=pyridin-3-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

15 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,48 - 0,62 (m, 2 H) 0,68 - 0,77 (m, 2 H) 2,87 (td, *J* = 7,29, 3,97 Hz, 1 H) 6,91 (br. s., 2 H) 7,52 (t, *J* = 7,87 Hz, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,76 (dt, *J* = 7,78, 1,30 Hz, 1 H) 7,84 (dt, *J* = 7,84, 1,45 Hz, 1 H) 8,04 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,31 (ddd, *J* = 8,27, 2,65, 1,53 Hz, 1 H) 8,54 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H) 8,60 - 8,62 (m, 1 H) 9,09 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H)



20 **3-({4-Amino-7-(pyridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etinil)-N-ciclopropilbenzamida (compd 69).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=pyridin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

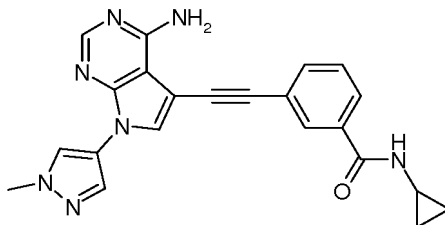
25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,56 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 2,87 (tq, *J* = 7,45, 3,90 Hz, 1 H) 6,95 (br. s., 2 H) 7,53 (t, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J* = 7,75, 1,28 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 8,03 - 8,07 (m, 1 H) 8,13 - 8,17 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,55 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H) 8,71 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H)



30

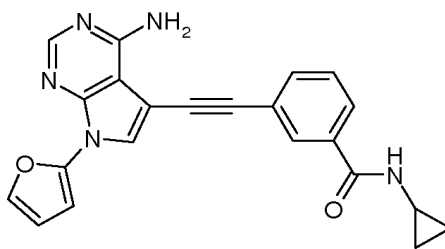
3-[[4-Amino-7-(3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 70). [R1=R3=R4=R6=H, R2=3-metoxifenil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

5 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,64 (m, 2 H) 0,68 - 0,75 (m, 2 H) 2,87 (td, *J* = 7,29, 3,97 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 6,58 - 6,91 (m, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 3 H) 7,52 (t, *J* = 7,75 Hz, 1 H) 7,75 (dt, *J* = 7,84, 1,33 Hz, 1 H) 7,84 (dt, *J* = 7,75, 1,43 Hz, 1 H) 8,03 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,55 (d, *J* = 4,39 Hz, 1 H).



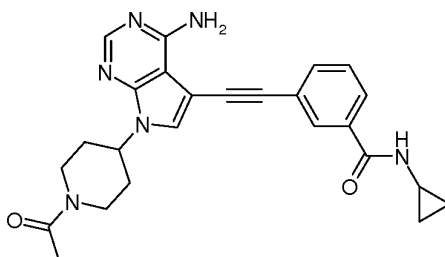
10 **3-[[4-Amino-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 71). [R1=R3=R4=R6=H, R2=1-metil-1H-pirazol-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]**

15 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,63 (m, 2 H) 0,67 - 0,77 (m, 2 H) 2,87 (td, *J* = 7,32, 3,78 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 6,46 - 7,00 (m, 2 H) 7,49 - 7,54 (m, 2 H) 7,74 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 8,00 - 8,03 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,53 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H)

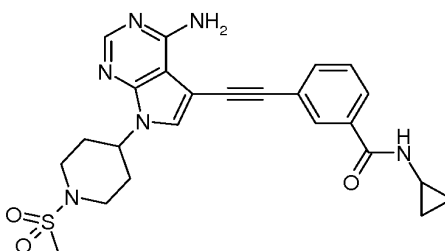


20 **3-[[4-Amino-7-(furan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 72) [R1=R3=R4=R6=H, R2=furan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]**

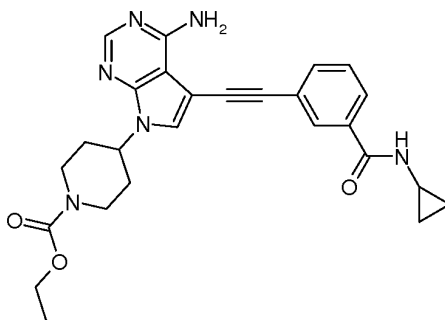
25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,63 (m, 2 H) 0,67 - 0,75 (m, 2 H) 2,87 (tq, *J* = 7,38, 3,95 Hz, 1 H) 6,85 (br. s., 2 H) 7,52 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,81 (t, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,45 - 8,47 (m, 1 H) 8,53 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)



30 **3-[[7-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 76). [R1=R3=R4=R6=H, R2=1-acetilpiperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]**



3-({4-Amino-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil)-N-ciclopropil benzamida (cmpd 77). [R1=R3=R4=R6=H, R2= 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

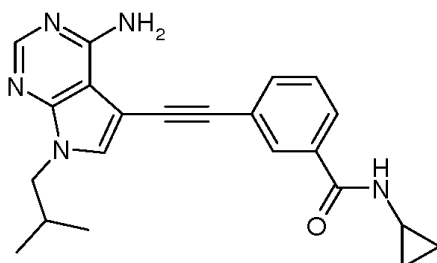


5

4-(4-Amino-5-[[3-(ciclopropilcarbamoil)fenil]etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (cmpd 78).

[R1=R3=R4=R6=H, R2=1-carbetoxipiperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10

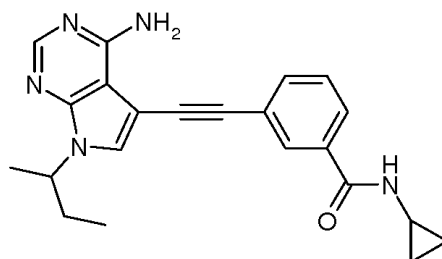


3-{{4-Amino-7-(2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 84).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= 2-metilpropil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

15

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,50 - 0,63 (m, 2 H) 0,66 - 0,74 (m, 2 H) 0,84 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 2,17 (dt, *J* = 13,73, 6,93 Hz, 1 H) 2,73 - 2,96 (m, 1 H) 3,96 (d, *J* = 7,45 Hz, 2 H) 6,65 (br. s., 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,80 (dt, *J* = 8,06, 1,34 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H)

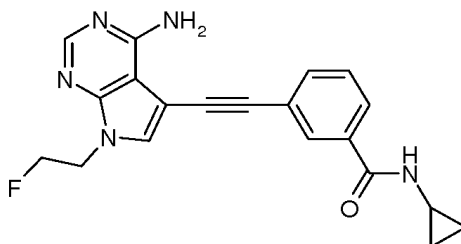


20

3-{{4-Amino-7-(butan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 85).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= butan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,62 (m, 2 H) 0,65 - 0,77 (m, 5 H) 1,44 (d, *J* = 6,84 Hz, 3 H) 1,73 - 1,94 (m, 2 H) 2,81 - 2,92 (m, 1 H) 4,60 - 4,78 (m, 1 H) 6,62 (br. s., 2 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 7,75, 1,37 Hz, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 2 H) 7,99 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)

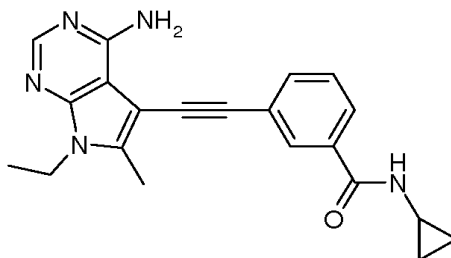


30

3-{{4-Amino-7-(2-fluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 86).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= fluoroetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

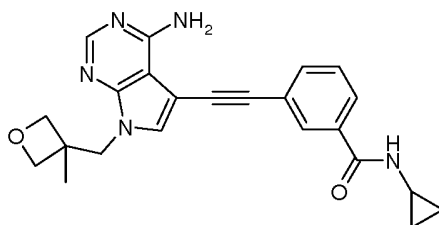
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,63 (m, 2 H) 0,67 - 0,75 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,42, 3,97 Hz, 1 H) 4,40 - 4,55 (m, 2 H) 4,70 - 4,86 (m, 2 H) 6,36 - 7,00 (m, 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,81 (dt, *J* = 8,06, 1,34 Hz, 1 H) 8,00 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H)



10 **3-[(4-Amino-7-etil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 87).**
[R1=R4=R6=H, R2= etil, R3=metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,51 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,75 (m, 2 H) 1,27 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 2,78 - 2,92 (m, 1 H) 4,09 - 4,26 (m, 2 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,72 (dt, *J* = 7,84, 1,27 Hz, 1 H) 7,79 (dt, *J* = 7,81, 1,46 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)

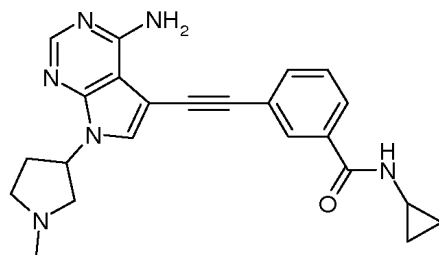
15



20 **3-[(4-Amino-7-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropil benzamida (compd 88).**
[R1=R3=R4=R6=H, R2= 3-metiloxetan-3-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

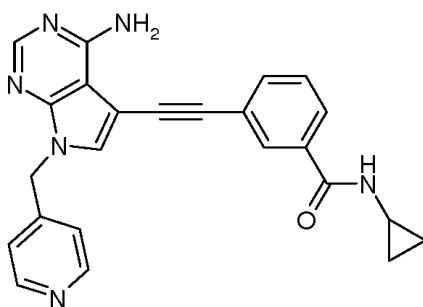
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 1,18 (s, 3 H) 2,82 - 2,91 (m, 1 H) 4,23 (d, *J* = 5,98 Hz, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 4,63 (d, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 6,69 (br. s., 2 H) 7,46 - 7,56 (m, 1 H) 7,70 - 7,73 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,81 (dt, *J* = 8,06, 1,28 Hz, 1 H) 8,00 (t, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

25



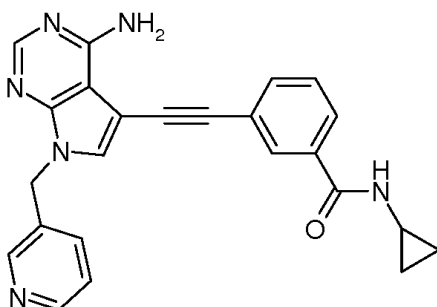
30 **3-[(4-Amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 89).**
[R1=R3=R4=R6=H, R2=1-metilpirrolidin-3-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,76 (m, 2 H) 1,77 - 2,08 (m, 1 H) 2,11 - 2,47 (m, 5 H) 2,65 - 2,94 (m, 3 H) 3,03 (br. s., 1 H) 5,29 (dd, *J* = 8,73, 6,29 Hz, 1 H) 6,68 (br. s., 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,72 (dt, *J* = 7,81, 1,34 Hz, 1 H) 7,78 - 7,83 (m, 2 H) 8,00 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)



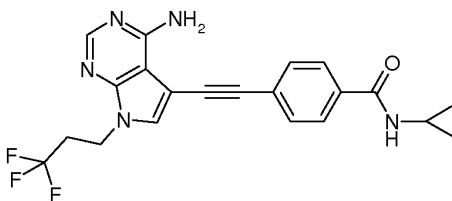
5 **3-[[4-Amino-7-(piridin-4-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]jetinil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 90).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=piridin-4-ilmetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,63 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (td, *J* = 7,35, 3,97 Hz, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 6,75 (br. s., 2 H) 7,14 (d, *J* = 5,61 Hz, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,72 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 4,03 Hz, 2 H)



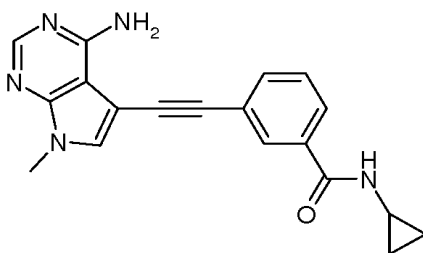
10 **3-[[4-Amino-7-(piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]jetinil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 91).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=piridin-3-ilmetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

15 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,42, 3,97 Hz, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 6,72 (br. s., 2 H) 7,37 (dd, *J* = 7,69, 4,52 Hz, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,67 (d, *J* = 7,93 Hz, 1 H) 7,71 (dt, *J* = 7,81, 1,28 Hz, 1 H) 7,80 (dt, *J* = 7,87, 1,37 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1H) 7,99 (t, *J* = 1,46 Hz, 1H) 8,18 (s, 1H) 8,51 (d, *J* = 4,03 Hz, 2H)



20 **2-(4-[[4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]jetinil]fenil)-N-ciclopropilacetamida (compd 92).** [R1=R3=R4=R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

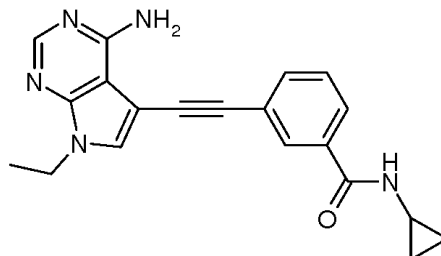
25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 2,82 - 3,00 (m, 3 H) 4,43 (t, *J* = 6,90 Hz, 2 H) 6,71 (br. s., 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,72 (dt, *J* = 7,78, 1,30 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,80 - 7,83 (m, 1 H) 8,00 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)



30 **3-[[4-Amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]jetinil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 93).** [R1=R3=R4=R6=H, R2= metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,50 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (td, *J* = 7,26, 4,15 Hz, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 3 H) 6,64 (br. s., 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 (dt, *J* = 7,87, 1,31 Hz, 1 H) 7,80 (dt, *J* = 8,09, 1,33 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

5

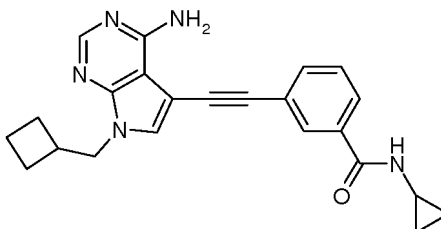


3-[[4-Amino-7-etil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]etini]l]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 94).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= etil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 1,36 (t, *J* = 7,26 Hz, 3 H) 2,80 - 2,91 (m, 1 H) 4,18 (q, *J* = 7,20 Hz, 2 H) 6,65 (br. s., 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 7,75, 1,31 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (dt, *J* = 7,99, 1,31 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H)

15

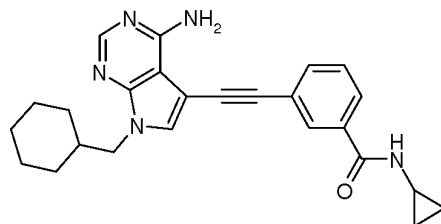


3-[[4-Amino-7-(ciclobutilmetil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]etini]l]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 95).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= ciclobutilmetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

20

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,61 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 1,70 - 2,00 (m, 6 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,86 (td, *J* = 7,29, 3,97 Hz, 1 H) 4,17 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 6,65 (d, *J* = 8,79 Hz, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,80 (dt, *J* = 7,84, 1,45 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J* = 1,46 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)

25

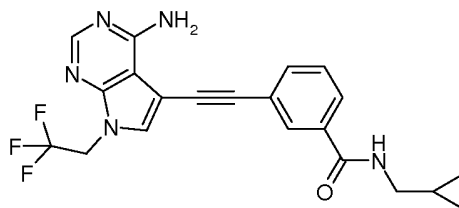


3-[[4-Amino-7-(ciclohexilmetil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]etini]l]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 96).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= ciclohexilmetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

30

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,63 (m, 2 H) 0,65 - 0,74 (m, 2 H) 0,85 - 1,05 (m, 2 H) 1,09 - 1,26 (m, 3 H) 1,42 - 1,55 (m, 2 H) 1,55 - 1,72 (m, 3 H) 1,85 (ddd, *J* = 11,02, 7,48, 3,60 Hz, 1 H) 2,86 (td, *J* = 7,29, 3,84 Hz, 1 H) 3,99 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H) 6,66 (br. s., 2 H) 7,45 - 7,53 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,70 - 7,72 (m, 1 H) 7,80 (dt, *J* = 7,84, 1,45 Hz, 1 H) 7,99 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,51 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)

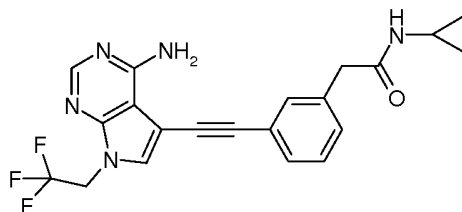
35



3-[[4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]etini]l]-N-(ciclopropilmetil)benzamida (cmpd 97).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropilmetil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,38 - 0,47 (m, 2 H) 0,97 - 1,11 (m, 1 H) 3,16 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H) 5,10 (q, *J* = 9,20 Hz, 2 H) 6,82 (br. s., 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 1 H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H) 7,86 (dt, *J* = 7,90, 1,36 Hz, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,66 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H)

5

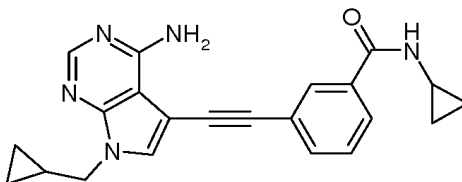


2-(3-((4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil)fenil)-N-ciclopropilacetamida (compd 113).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= 2,2,2-trifluoroetil, A=triple enlace, L=CH₂CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,32 - 0,45 (m, 2 H) 0,56 - 0,73 (m, 2 H) 2,62 (tq, *J* = 7,41, 3,85 Hz, 1 H) 5,09 (q, *J* = 9,11 Hz, 2 H) 6,76 (br. s., 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 8,14 (d, *J* = 3,54 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H)

15

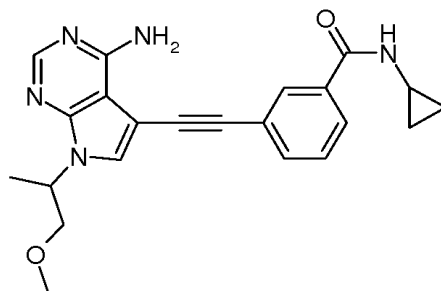


3-((4-Amino-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil)-N-ciclopropilbenzamida (compd 99).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= ciclopropilmetil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,38 - 0,45 (m, 2 H) 0,48 - 0,54 (m, 2 H) 0,56 - 0,61 (m, 2 H) 0,67 - 0,74 (m, 2 H) 1,20 - 1,34 (m, 1H) 2,87 (td, *J* = 7,42, 3,97 Hz, 1H) 4,01 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H) 6,65 (br. s., 2H) 7,47 - 7,53 (m, 1H) 7,69-7,73 (m, 1H) 7,78 (s, 1H) 7,80 (dd, *J* = 8,12, 1,40 Hz, 1H) 7,98-8,01 (m, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,52 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

25

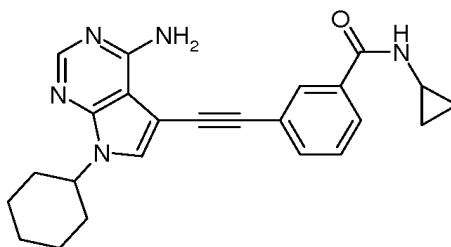


3-((4-Amino-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinitil)-N-ciclopropilbenzamida (compd 100).

[R1=R3=R4=R6=H, R2=1-metoxipropan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

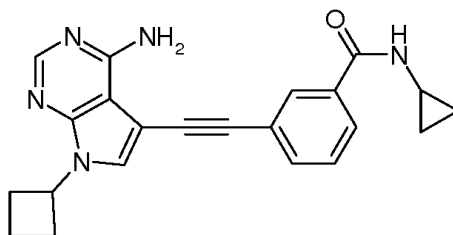
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,55 - 0,64 (m, 2 H) 0,68 - 0,75 (m, 2 H) 1,42 (d, *J* = 7,08 Hz, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 3,18 - 3,24 (m, 3 H) 3,59 (dd, *J* = 10,25, 4,76 Hz, 1 H) 3,75 (dd, *J* = 10,25, 7,69 Hz, 1 H) 4,98 (td, *J* = 7,29, 4,70 Hz, 1 H) 6,64 (br. s., 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 7,87, 1,31 Hz, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 2 H) 7,99 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)

35



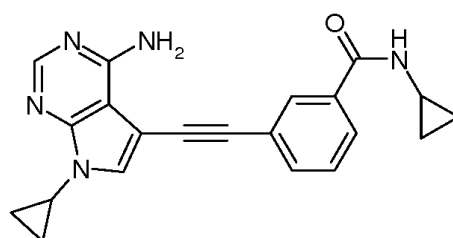
3-[(4-Amino-7-ciclohexil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 101).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= ciclohexil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

5



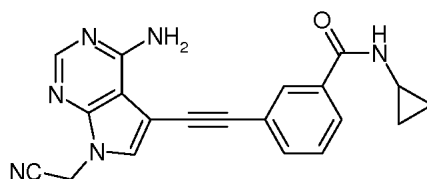
3-[(4-Amino-7-ciclobutil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 102).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= ciclobutil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10



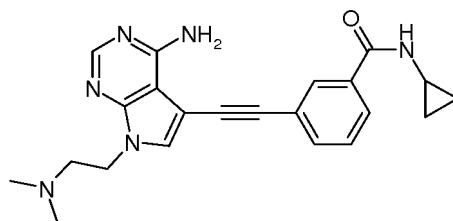
3-[(4-Amino-7-ciclopropil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 103).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= ciclopropil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

15



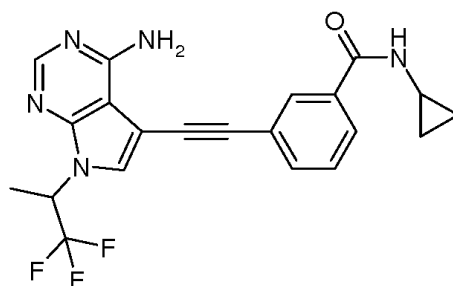
3-[(4-Amino-7-(cianometil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 104).
[R1=R3=R4=R6=H, R2= cianometil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

20

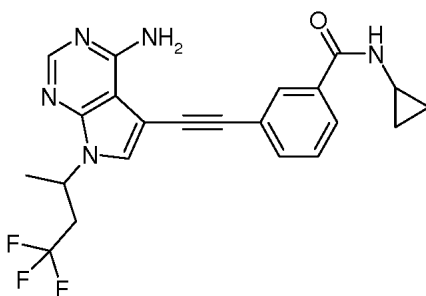


3-[(4-Amino-7-[2-(dimetilamino)etil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 105). [R1=R3=R4=R6=H, R2=2-(dimetilamino)etil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

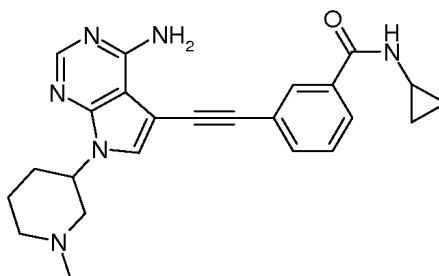
25



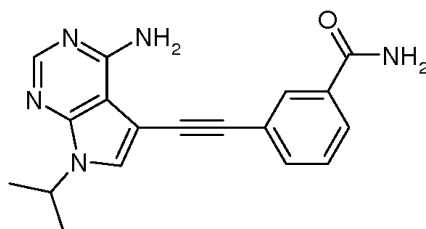
3-[(4-Amino-7-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 106). [R1=R3=R4=R6=H, R2=1,1,1-trifluoropropan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



5 **3-[[4-Amino-7-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinoil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 107).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=4,4,4-trifluorobutan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

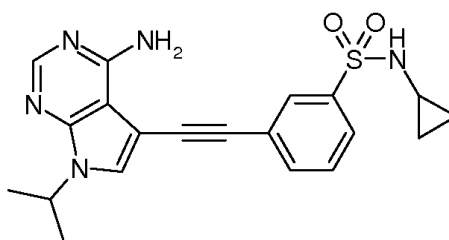


10 **3-[[4-Amino-7-(1-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinoil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 109).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=1-metilpiperidin-3-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]



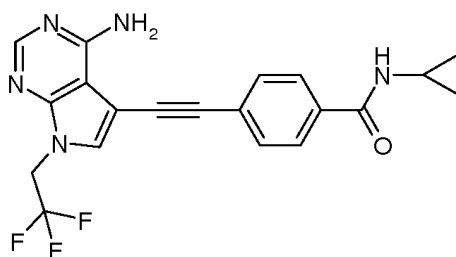
15 **3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinoil]benzamida (compd 110).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=propan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=hidrógeno]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,45 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H) 4,92 (quin, *J* = 6,71 Hz, 1 H) 6,63 (br. s., 2 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 7,78, 1,30 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,85 - 7,88 (m, 1 H) 7,99 - 8,25 (m, 3 H)



20 **3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinoil]-N-ciclopropilbensulfonamida (compd 111).** [R1=R3=R4=R6=H, R2=1-metilpiperidin-3-il, A=triple enlace, L=SO2NH, R7=ciclopropil]

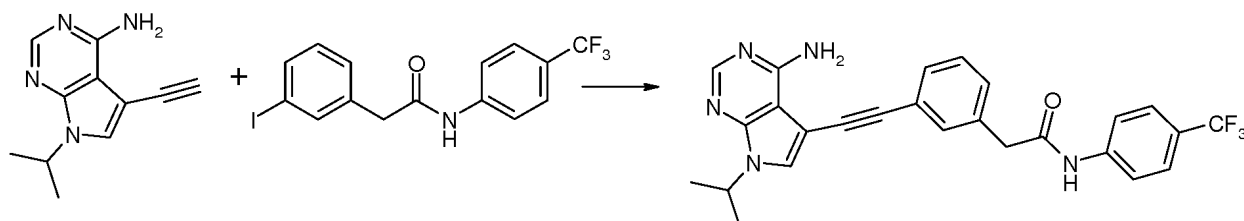
25 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,37 - 0,43 (m, 2 H) 0,48 - 0,55 (m, 2 H) 1,45 (d, *J* = 6,71 Hz, 7 H) 2,15 (td, *J* = 6,71, 3,30 Hz, 1 H) 4,92 (quin, *J* = 6,71 Hz, 1 H) 6,69 (br. s., 2 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,85 (dt, *J* = 7,75, 1,31 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,96 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H)



4-[[4-Amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etininil]-N-ciclopropilbenzamida (compd 98). [R1=R3=R4=R6=H, R2=2,2,2-trifluoroetil, A=triple enlace, L=para--CONH, R7=ciclopropil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 0,66 - 0,74 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,46, 3,86 Hz, 1 H) 5,10 (q, *J* = 9,32 Hz, 2 H) 6,83 (br. s., 2 H) 7,65 - 7,70 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,86 (d, *J* = 8,42 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 8,50 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H)

Ejemplo 2



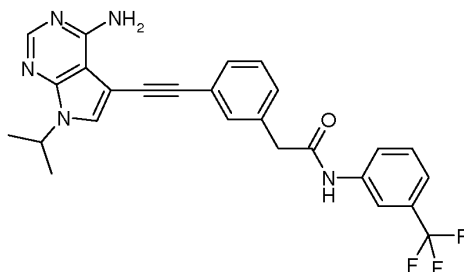
2-(3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etininil]fenil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida (compd 80).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= propan-2-il, A=triple enlace, L=CH₂CONH, R7=4-trifluorometilfenil]

Se disolvieron 37 mg (0,184 mmol) de 5-etinin-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en 5 mL de DMF seco y se desgasificaron con corriente de argón durante 30 minutos, se añadieron a continuación consecutivamente bajo atmósfera de argón 26 mg (0,0138 mmol) de yoduro de cobre, 247 □L de trietilamina, 75 mg (0,184 mmol) de 2-(3-yodofenil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida y 6,5 mg (0,0092 mmol) de bis(trifenilfosfina) dicloruro de paladio. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó entonces con DCM y se lavó con NH₄OH diluido al 5%, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Finalmente, se purificó el residuo mediante cromatografía-flash en columna de gel de sílice eluída con hexano/acetato de etilo, desde 1/1 a 3/7 hasta 0/1, proporcionando 50 mg (57%) del compuesto del título.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 3,73 (s, 2 H) 4,91 (quin, *J*=6,77 Hz, 1 H) 6,59 (br. s., 2 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,44 - 7,48 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,65 - 7,69 (m, 2 H) 7,78 - 7,84 (m, 3 H) 8,14 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H)

De acuerdo con el mismo método se prepararon los siguientes compuestos:

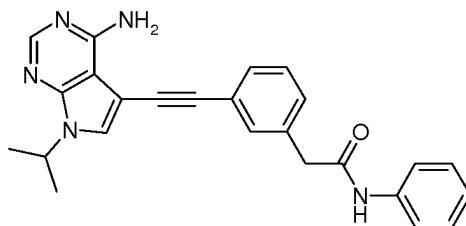


2-(3-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etininil]fenil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (compd 79).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= propan-2-il, A=triple enlace, L=CH₂CONH, R7=3-trifluorometilfenil]

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,42 - 1,46 (m, 6 H) 3,69 - 3,74 (m, 2 H) 4,91 (quin, *J* = 6,77 Hz, 1 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,32 - 7,42 (m, 3 H) 7,45 - 7,48 (m, 1 H) 7,52 - 7,66 (m, 4 H) 7,79 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,13 - 8,15 (m, 1 H)

5

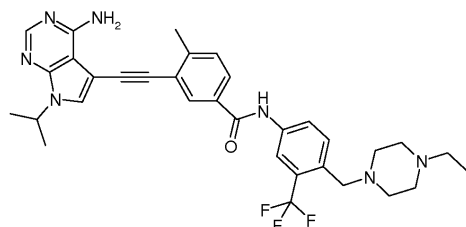


2-(3-[[4-Amino-7-(propan-2-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinin]fenil)-N-fenilacetamida (cmpd 65).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= propan-2-il, A=triple enlace, L=CH₂CONH, R7=fenil]

10

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,39 - 1,47 (m, 6 H) 3,67 (s, 2 H) 4,91 (quin, *J* = 6,74 Hz, 1 H) 6,60 (br. s., 2 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H)



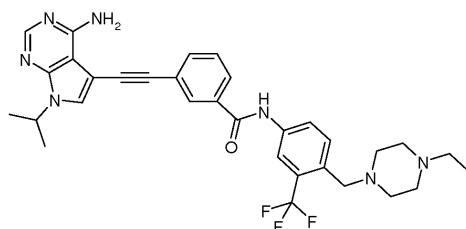
3-[[4-Amino-7-(propan-2-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinin]-N-(4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilbenzamida (cmpd 81).

[R1=R3=R6=H, R2= propan-2-il, R4=4-metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=3-trifluorometil-4-etilpiperazin-1-il)metil fenil]

20

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,98 (t, *J*=7,20 Hz, 3 H) 1,46 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 2,28 - 2,34 (m, 3 H) 2,35 - 2,47 (m, 6 H) 2,55 (s, 3 H) 3,57 (s, 2 H) 4,93 (quin, *J*=6,77 Hz, 1 H) 6,65 (br. s., 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,42 Hz, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H) 8,05 (dd, *J*=8,54, 2,08 Hz, 1 H) 8,14 - 8,17 (m, 2 H) 8,20 (d, *J*=2,08 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H)

25



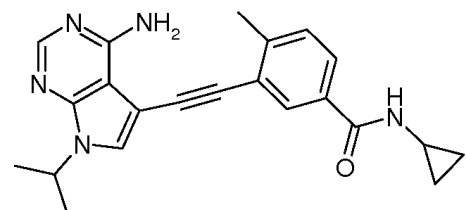
30

3-[[4-Amino-7-(propan-2-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinin]-N-(4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil)benzamida (cmpd 82).[R1=R3=R4=R6=H, R2=propan-2-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=3-trifluorometil-4-etilpiperazin-1-il)metil fenil]

35

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 0,98 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 1,46 (d, *J* = 6,84 Hz, 6 H) 2,28 - 2,34 (m, 3 H) 2,33 - 2,48 (m, 6 H) 3,57 (s, 2 H) 4,93 (quin, *J* = 6,77 Hz, 1 H) 6,63 (br. s., 2 H) 7,60 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H) 7,80 (dt, *J* = 7,75, 1,25 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,95 (dt, *J* = 8,00, 1,31 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J* = 8,54, 1,95 Hz, 1 H) 8,14 - 8,17 (m, 2 H) 8,21 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H)

40



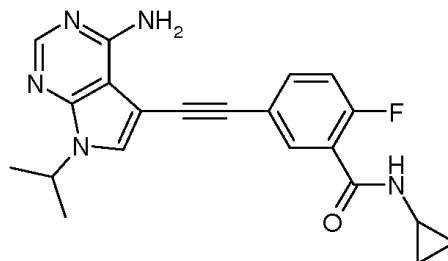
3-[[4-Amino-7-(propan-2-yl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinin]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 51).[R1=R3=R6=H, R2= propan-2-il, R4=4-metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 0,51 - 0,62 (m, 2 H) 0,65 - 0,76 (m, 2 H) 1,45 (d, $J = 6,71$ Hz, 6 H) 2,77 - 2,91 (m, 1 H) 4,92 (quin, $J = 6,74$ Hz, 1 H) 6,63 (br. s., 2 H) 7,39 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J = 8,00, 1,89$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,97 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,45 (d, $J = 4,39$ Hz, 1 H)

5

10

15



5-[[4-Amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida (cmpd 83).[R1=R3=R6=H, R2= propan-2-il, R4=2-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

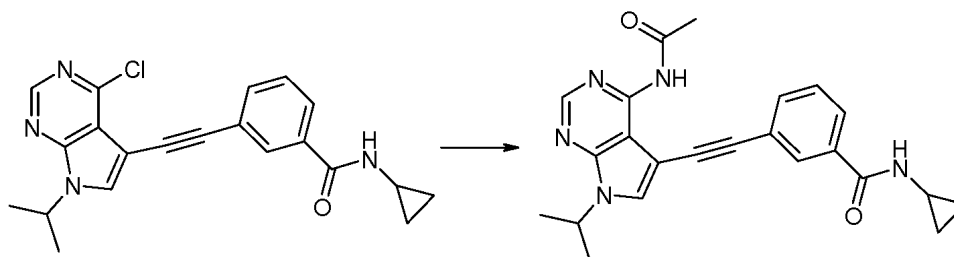
$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 0,51 - 0,59 (m, 2 H) 0,66 - 0,75 (m, 2 H) 1,40 - 1,50 (m, 7 H) 2,79 - 2,90 (m, 1 H) 4,91 (quin, $J = 6,80$ Hz, 1 H) 6,64 (br. s., 2 H) 7,32 (dd, $J = 10,07, 8,61$ Hz, 1 H) 7,68 (ddd, $J = 8,51, 4,91, 2,32$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J = 6,77, 2,26$ Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,47 (d, $J = 4,15$ Hz, 1 H)

25

Ejemplo 4

30

35



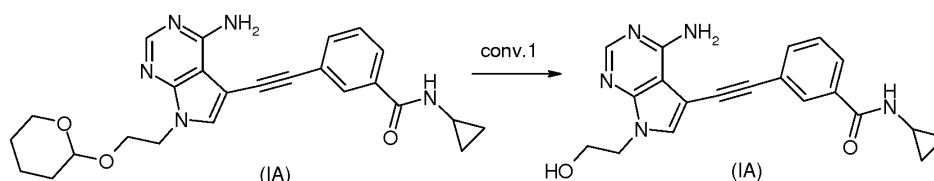
3-[[4-(Acetilamino)-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 64).[R1= COR6, R2= propan-2-il, R3=R4, R6=metil, A=triple enlace, L= CONH, 7=ciclopropil]

Se añadieron consecutivamente a una solución de 50 mg (0,13 mmol) de 3-[[4-cloro-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida en 5 mL de THF seco desgasificado con corriente de argón, 85 mg (0,26 mmol) de carbonato de cesio, 8 mg (0,013 mmol) de Xantphos, 2 mg (0,007 mmol) de acetato de paladio y 15 mg (0,26 mmol) de acetamida. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 1 hora en horno de microondas. Se filtró entonces la mezcla a través de un relleno de celite y se evaporó el filtrado. Se redisolvió el residuo en diclorometano y se lavó con salmuera. Se purificó el producto mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice eluida con ciclohexano/acetato de etilo 1/1, proporcionando 20 mg del compuesto del título (38%).

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) \square ppm 0,50 - 0,63 (m, 2 H) 0,64 - 0,80 (m, 2 H) 1,50 (d, $J = 6,71$ Hz, 6 H) 2,21 (s, 1 H) 2,87 (td, $J = 7,29, 3,97$ Hz, 1 H) 5,05 (quin, $J = 6,74$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,55 (m, 1 H) 7,61 (dt, $J = 7,72, 1,39$ Hz, 1 H) 7,80 (dt, $J = 7,81, 1,46$ Hz, 1 H) 7,94 (t, $J = 1,46$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,52 (d, $J = 4,27$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H)

50

Ejemplo 5



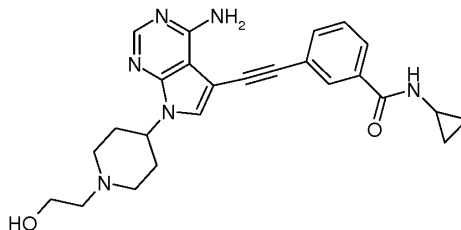
3-[[4-Amino-7-(2-hidroxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 37).[R1=R3=R4=R6=H, R2= 2-hidroxi)etil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

Se añadieron 2,5 mL de TFA en una botella cerrada a una solución de 60 mg (0,13 mmol) de 3-[[4-amino-7-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (preparado como se

describe en el ejemplo 1) en 5 mL de DCM seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó entonces el disolvente *in vacuo* y se particionó el residuo entre DCM e hidróxido sódico 1N. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Finalmente el crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM/MeOH 95/5) dando 12 mg (26%) del compuesto del título.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 0,57 - 0,61 (m, 1 H) 0,68 - 0,73 (m, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H) 3,72 (q, *J* = 5,49 Hz, 1 H) 4,20 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H) 4,95 (t, *J* = 5,40 Hz, 1 H) 6,66 (br. s., 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,71 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)
HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₉N₅O₂ [M+H]⁺ 362,1612, encontrado 362,1617.

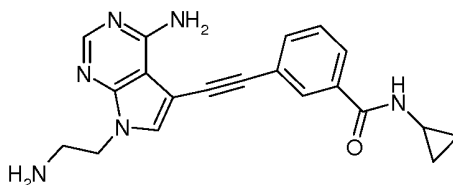
De acuerdo con este mismo método se preparó el siguiente compuesto:



3-((4-Amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil)-N-ciclopropil benzamida (compd 75).

[R₁=R₃=R₄=R₆=H, R₂=1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R₇=ciclopropil]

De acuerdo con este mismo método pero partiendo del correspondiente derivado de *terc*-butoxicarbonilo (preparado como se describe en el ejemplo 1) se prepararon los siguientes compuestos:



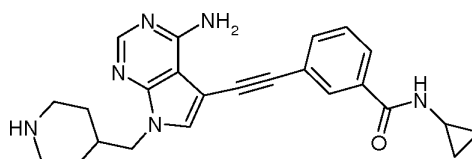
3-((4-Amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil)-N-ciclopropilbenzamida (compd 38).

[R₁=R₃=R₄=R₆=H, R₂=2-aminoetil, A=triple enlace, L=CONH, R₇=ciclopropil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 0,59 (br. s., 2 H) 0,65 - 0,76 (m, 2 H) 2,86 - 3,06 (m, 2 H) 4,13 (br. s., 2 H) 6,66 (d, *J* = 12,82 Hz, 2 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,52 (d, *J* = 3,30 Hz, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₂₀N₆O [M+H]⁺ 361,1772, encontrado 361,1767.

Rendimiento: 25%



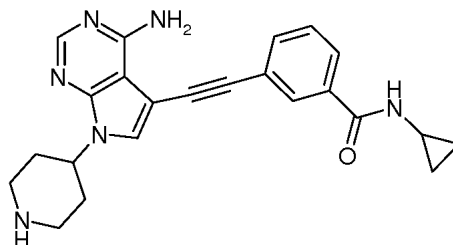
3-((4-Amino-7-(piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil)-N-ciclopropilbenzamida (compd (1A))

[R₁=R₃=R₄=R₆=H, R₂=(piperidin-4-il)metil, A=triple enlace, L=CONH, R₇=ciclopropil]

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 0,56 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,73 (m, 2 H) 1,10 - 1,18 (m, 2 H) 1,38 - 1,45 (m, 2 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 2,83 - 2,88 (m, 1 H) 2,97 (m, *J* = 12,27 Hz, 2 H) 4,03 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 6,64 (br. s., 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 2 H) 7,81 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,21 Hz, 1 H)

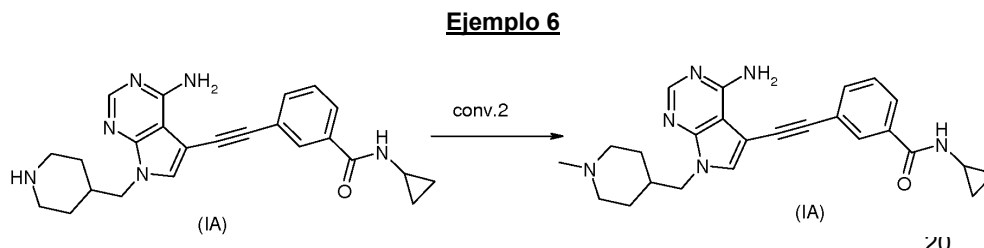
HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₆N₆O [M+H]⁺ 415,2241, encontrado 415,2229.

Rendimiento: 91%



5 **3-{{4-Amino-7-(piperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd (IA))**
[R1=R3=R4=R6=H, R2= piperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 0,56 - 0,62 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 1,75 - 1,97 (m, 4 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,86 (tq, *J* = 7,43, 3,92 Hz, 1 H) 3,08 (d, *J* = 12,33 Hz, 2 H) 4,54 - 4,65 (m, 1 H) 6,66 (br. s., 2 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,70 (dt, *J* = 7,75, 1,31 Hz, 1 H) 7,78 - 7,82 (m, 2 H) 7,98 (t, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,15 Hz, 1 H)



25 **3-{{4-Amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 39).**

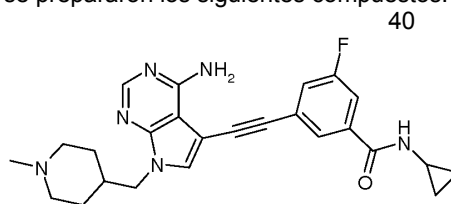
[R1=R3=R4=R6=H, R2= (1-metilpiperidin-4-il)metil, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

Se añadieron consecutivamente 12 □L de ácido acético glacial, 6 □L (0,11 mmol) de formaldehido acuoso al 37% y 7 mg (0,14 mmol) de cianoborohidruro sódico a una solución de 30 mg (0,07 mmol) de 3-{{4-amino-7-(piperidin-4-il)metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}-N-ciclopropilbenzamida (preparada como se describe en el ejemplo 2) en 4 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó *in vacuo*. Se particionó el residuo entre DCM y NaHCO₃ acuoso. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95/5) proporcionando el compuesto del título (14 mg, 47%).

35 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 0,56 - 0,61 (m, 2 H) 0,68 - 0,74 (m, 2 H) 1,16 - 1,28 (m, 3 H) 1,40 (d, *J* = 11,90 Hz, 2 H) 1,75 (t, *J* = 10,81 Hz, 2 H) 1,79 (br. s., 1 H) 2,11 (s, 3 H) 2,71 (d, *J* = 11,36 Hz, 2 H) 2,86 (dd, *J* = 7,42, 3,57 Hz, 1 H) 4,03 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H) 7,49 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 7,80 (d, *J* = 7,88 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,52 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H)

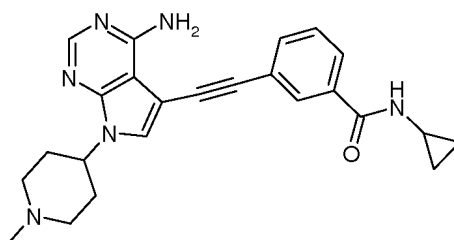
HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₈N₆O [M+H]⁺ 429,2398, encontrado 429,2389.

De acuerdo con este mismo método se prepararon los siguientes compuestos:



50 **3-{{4-Amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 62).**

[R1=R3=R6=H, R2=(1-metilpiperidin-4-il)metil, R4=5-fluoro, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

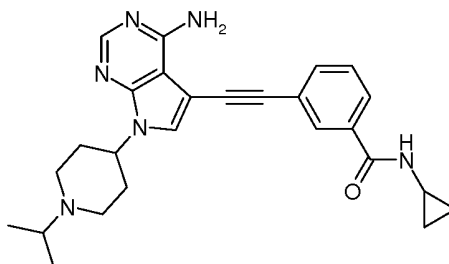


60 **3-{{4-Amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 46).**

[R1=R3=R4=R6=H, R2= 1-metilpiperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

65 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 0,59 (br. s., 2 H) 0,72 (m, *J* = 5,98 Hz, 2 H) 1,86 (br. s., 2 H) 2,06 (br. s., 4 H) 2,22 (s, 3 H) 2,78 - 3,02 (m, 3 H) 4,49 (br. s., 1 H) 6,66 (br. s., 2 H) 7,41 - 7,58 (m, 1 H) 7,70 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 2 H) 7,98 (br. s., 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,52 (br. s., 1 H)

De acuerdo con este mismo método, pero empleando acetona como derivado carbonilo, se preparó el siguiente compuesto:



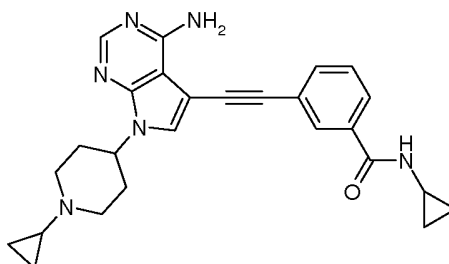
5

3-((4-Amino-7-(1-(propan-2-yl)piperidin-4-yl)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 74).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= 1-isopropilpiperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

10

De acuerdo con este mismo método, pero empleando [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano como equivalente sintético de la ciclopropilcetona, se preparó el siguiente compuesto:



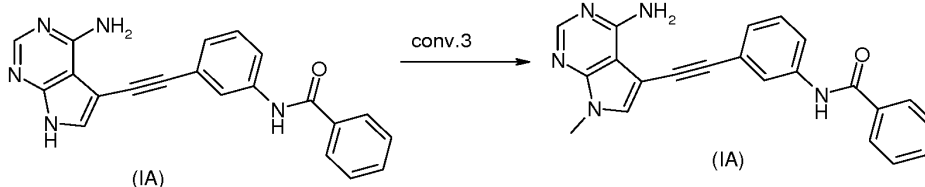
15

3-((4-Amino-7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 73).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= 1-ciclopropilpiperidin-4-il, A=triple enlace, L=CONH, R7=ciclopropil]

20

Ejemplo 7



25

N-3-((4-amino-7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil)fenil}benzamida (cmpd 10).

[R1=R3=R4=R6=H, R2= metil, A=triple enlace, L=NHCO, R7=fenil]

30

Se añadieron 25 mg (0,18 mmol) de carbonato potásico anhidro y 9 μ L de yoduro de metilo a una solución de 30 mg (0,09 mmol) de N-3-((4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etnil)fenil}benzamida (preparada como se describe en el ejemplo 1) en 3 mL de DMF seco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h, se vertió entonces en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 97/3) proporcionando 10 mg (30%) del compuesto del título, después de trituración y filtración con éter diisopropílico.

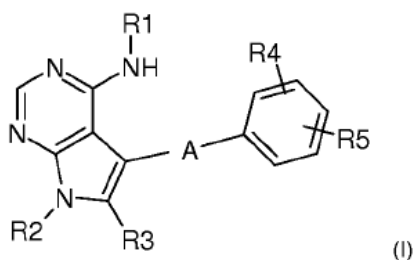
35

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,72 (s, 3 H) 6,37 - 6,97 (m, 2 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,78 (dd, $J = 8,33, 1,01$ Hz, 1 H) 7,93 - 7,99 (m, 2 H) 8,01 (t, $J = 1,74$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,1506, encontrado 368,1506.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



- 5 caracterizado porque

R1 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o COR₆, donde

R6 es metilo;

- 10 **R2** es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), arilo, heteroarilo, un anillo heterociclilo de 3 a 4 o de 6 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno, azufre u oxígeno, y un anillo heterociclilo de 5 miembros donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno o azufre;

R3 es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

A es C=C;

- 15 **R4** es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido o ciano;

R5 es un grupo -L-R₇, donde

R7 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal, cicloalquilo (C₃-C₈) y arilo; y

L es -CON(Y)-, -NHCO-, -SO₂N(Y)-, -NHSO₂-, -NHCOCH₂-, -CH₂CONH-, donde

- 20 **Y** es hidrógeno o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, Y y R₇ pueden formar un heterociclilo opcionalmente sustituido de 3 a 6 miembros, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, azufre u oxígeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con la condición que

si L es -CH₂CONH-, entonces R₂ es diferente de hidrógeno, y que

- 25 se excluye un compuesto donde R₂ es cicloalquilo (C₆).

2. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que

R₁ y R₃ son hidrógeno,

- 30 R₂ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), un anillo heterociclilo de 3 a 4 o de 6 a 7 miembros, donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno, azufre u oxígeno, y un anillo heterociclilo de 5 miembros donde uno o varios átomos de carbono son reemplazados por nitrógeno o azufre;

R₄ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano o metilo,

R₅ es un grupo -L-R₇, donde:

- 35 R₇ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo (C₃-C₈) y arilo, y

L es -CON(Y)-, -NHCO-, -CH₂CONH-, -NHCOCH₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, donde Y es como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual se selecciona del grupo consistente en:

- 40 N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-benzenosulfonamida (compd 3),

- N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-metanosulfonamida (cmpd 4),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}ciclopropanosulfonamida (cmpd 5),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-ciclopropilbenzenosulfonamida (cmpd 6),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-metilbenzenosulfonamida (cmpd 7),
 5 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-fenilbenzenosulfonamida (cmpd 8),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}benzamida (cmpd 9),
 N-{3-[(4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}benzamida (cmpd 10),
 N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (cmpd 11),
 2-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-fenil]-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometilfenil]-
 10 acetamida (cmpd 12),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}ciclopropanocarboxamida (cmpd 13),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}acetamida (cmpd 14),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 15),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-fenilbenzamida (cmpd 16),
 15 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-metilbenzamida (cmpd 17),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]benzamida (cmpd 18),
 3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-iletinil)-N-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-
 benzamida(cmpd 19),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-terc-butylbenzamida (cmpd 20),
 20 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-ciclopentilbenzamida (cmpd 21),
 {3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona (cmpd 22),
 3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]-N-(propan-2-il)benzamida (cmpd 23),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-3-(trifluorometil)benzamida (cmpd 24),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-4-(trifluorometil)benzamida (cmpd 25),
 25 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-3-fluorobenzamida (cmpd 26),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-4-fluorobenzamida (cmpd 27),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-3-chlorobenzamida (cmpd 28),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-4-chlorobenzamida (cmpd 29),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-3-metilbenzamida (cmpd 30),
 30 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-4-metilbenzamida (cmpd 31),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-3-metoxibenzamida (cmpd 32),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-4-metoxibenzamida (cmpd 33),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-3-(trifluorometoxi)benzamida (cmpd 34),
 N-{3-[(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etinil]fenil}-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (cmpd 35),
 35 3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 36),
 3-[[4-amino-7-(2-idroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 37),
 3-[[4-amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etinil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 38),

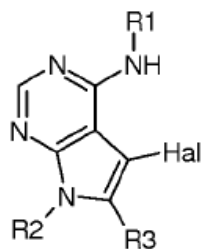
- 3-({4-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 39),
 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 40),
 5-{{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (cmpd 41),
 3-{{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 42),
 5 3-{{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 43),
 5-{{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida (cmpd 44),
 3-{{4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 45),
 3-{{4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 46),
 3-{{4-amino-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 47),
 10 3-{{4-amino-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 48),
 3-{{7-[2-(acetilamino)etil]-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 49),
 3-{{4-amino-7-(2-amino-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 50),
 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 51),
 3-{{4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (cmpd 52),
 15 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 53),
 3-{{4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 54),
 3-{{4-amino-7-(2-idroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 55),
 3-{{4-amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 56),
 20 3-{{4-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida (cmpd 57),
 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 58),
 3-{{4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 59),
 3-{{4-amino-7-(2-idroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 60),
 3-{{4-amino-7-(2-aminoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 61),
 25 3-{{4-amino-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropil-5-fluorobenzamida (cmpd 62),
 N-ciclopropil-3-{{4-(metilamino)-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}benzamida (cmpd 63),
 3-{{4-(acetilamino)-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 64),
 2-(3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}fenil)-N-fenilacetamida (cmpd 65),
 30 3-{{4-amino-7-propil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 66),
 3-{{4-amino-7-[2-(formilamino)etil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 67),
 3-{{4-amino-7-(piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 68),
 3-{{4-amino-7-(piridin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 69),
 3-{{4-amino-7-(3-metoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 70),
 35 3-{{4-amino-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 71),
 3-{{4-amino-7-(furan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 72),
 3-{{4-amino-7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil}-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 73),

- 3-({4-amino-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 74),
 3-({4-amino-7-[1-(2-idroxietyl)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 75),
 3-{{7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 76),
 3-({4-amino-7-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 77),
 5 4-(4-amino-5-{{3-(ciclopropilcarbamoil)fenil}etnil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidino-1-carboxilato de etilo (cmpd 78),
 2-(3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}fenil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida (cmpd 79),
 2-(3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil}fenil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida (cmpd 80),
 10 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-4-metilbenzamida (cmpd 81),
 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-{4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}benzamida (cmpd 82),
 5-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropil-2-fluorobenbamida (cmpd 83),
 3-{{4-amino-7-(2-metilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 84),
 15 3-{{4-amino-7-(butan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 85),
 3-{{4-amino-7-(2-fluoroetyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 86),
 3-{{4-amino-7-etil-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 87),
 3-{{4-amino-7-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 88),
 3-{{4-amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 89),
 20 3-{{4-amino-7-(piridin-4-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 90),
 3-{{4-amino-7-(piridin-3-ilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 91),
 3-{{4-amino-7-(3,3,3-trifluoropropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 92),
 3-{{4-amino-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 93),
 3-{{4-amino-7-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 94),
 25 3-{{4-amino-7-(ciclobutilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 95),
 3-{{4-amino-7-(ciclohexilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 96),
 3-{{4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-(ciclopropilmetil)benbamida (cmpd 97),
 4-{{4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetyl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 98),
 3-{{4-amino-7-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 99),
 30 3-{{4-amino-7-(1-metoxipropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 100),
 3-{{4-amino-7-ciclohexil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 101),
 3-{{4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 102),
 3-{{4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 103),
 3-{{4-amino-7-(cianometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 104),
 35 3-{{4-amino-7-[2-(dimetilamino)etyl]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 105),
 3-{{4-amino-7-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 106),
 3-{{4-amino-7-(4,4,4-trifluorobutan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 107),
 3-{{4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}etnil)-4-ciano-N-ciclopropilbenbamida (cmpd 108),

3-[[4-amino-7-(1-metilpiperidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzamida (cmpd 109),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]benzamida (cmpd 110),
 3-[[4-amino-7-(propan-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]-N-ciclopropilbenzenosulfonamida (cmpd 111), y
 2-(3-[[4-amino-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]etnil]fenil)-N-ciclopropilacetamida (cmpd 113).

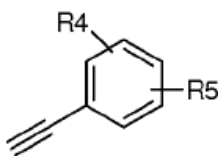
- 5 4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas siguientes:

Etap a) reacción de un derivado de fórmula (II)



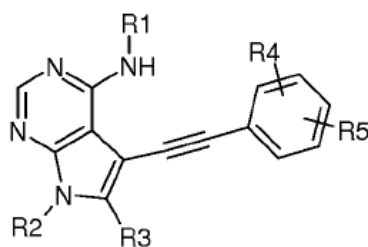
(II)

10 donde R1, R2 y R3 son como se define en la reivindicación 1 y Hal es yodo o bromo, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

donde R4 y R5 son como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (IA)

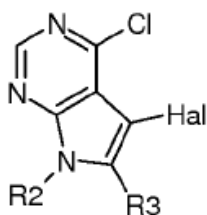


(IA)

donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

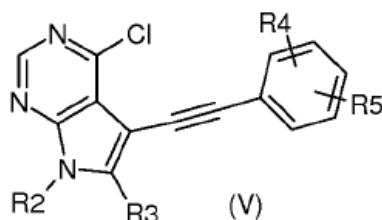
alternativamente:

15 Etapa a') reacción de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

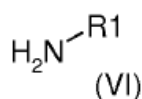
donde R2, R3 y Hal son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (III), como se define arriba, para obtener un compuesto de fórmula (V)



donde R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

5 y

Etapa b) reacción del compuesto resultante de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI),

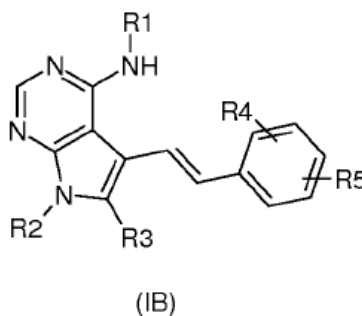


10 donde R1 es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido, para obtener un compuesto de fórmula (IA), donde R1 es un alquilo (C₁-C₈) o cicloalquilo (C₃-C₈) opcionalmente sustituido y R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba; o

Etapa b') reacción del compuesto resultante de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII) donde R6 es como se define en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula (IA) donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

después:

15 Etapa c) reducción del compuesto resultante de fórmula (IA), obtenido mediante la etapa a) o las etapas a') y b) o b'), en el correspondiente compuesto de fórmula (IB)



donde R1, R2, R3, R4 y R5 son como se define arriba;

20 convirtiendo opcionalmente un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en otro compuesto de fórmula (IA) o (IB), y, si se desea, convirtiendo un compuesto de fórmula (IA) o (IB) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en el compuesto (IA) o (IB) libre.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. Una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.
7. Un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la proteína de la familia RET que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.

8. Un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.
- 5 9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento del cáncer.