

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 630**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2012 PCT/US2012/058298**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2012 E 12839069 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2763988**

54 Título: **Compuestos de pirrolopirimidina para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**03.10.2011 US 201161542392 P**

**14.10.2011 US 201161547183 P**

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

**19.01.2018**

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT  
CHAPEL HILL (100.0%)  
100 Europa Drive, Suite 430  
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

**WANG, XIAODONG;  
LIU, JING;  
ZHANG, WEIHE;  
FRYE, STEPHEN y  
KIREEV, DMITRI**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 650 630 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).

## Compuestos de pirrolopirimidina para el tratamiento del cáncer

### Descripción

#### 5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y los mismos para su uso en métodos para el tratamiento del cáncer.

#### 10 Antecedentes de la invención

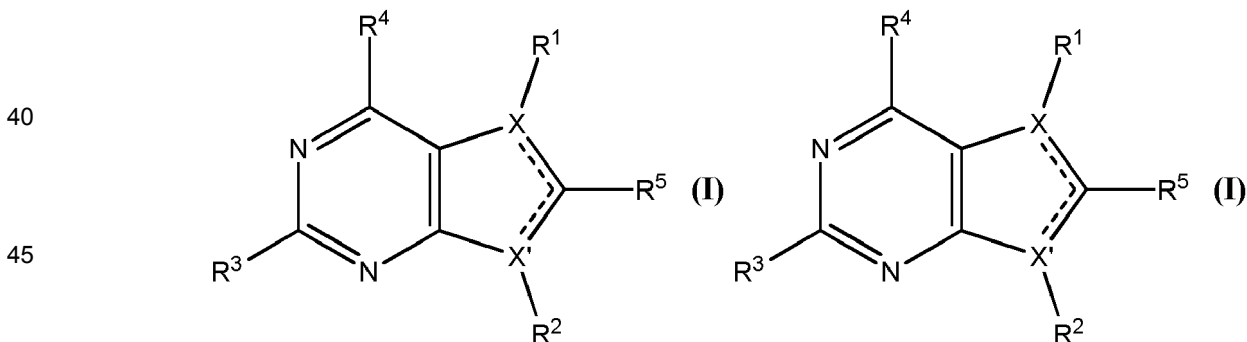
La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en niños y las variedades comunes se curan mediante quimioterapia en el 75 %–85 % de los casos. Colectivamente, las subpoblaciones menos comunes de linfocitos T y de linfocitos B raros representan menos de 2000 casos cada año y, por lo tanto, pueden clasificarse como una enfermedad rara; estas subpoblaciones tienen un peor pronóstico. Por desgracia con cualquier subpoblación, la resistencia a la terapia y la recaída es una de las principales causas de muerte por cáncer pediátrico. Además, las quimioterapias para la LLA pueden causar complicaciones tardías que son cada vez más reconocidos en poblaciones de supervivientes pediátricos. De hecho, en los supervivientes de cáncer pediátrico, la incidencia de efectos graves tardíos (secuelas neurocognitivas, complicaciones auditivas, disfunción cardiovascular, disfunción gastrointestinal / hepática, retraso del crecimiento, neoplasias secundarias e infertilidad) directamente relacionados con la terapia es de aproximadamente el 25 %. Una mejor comprensión de la resistencia terapéutica y su inversión no solo podría ayudar a aquellos que recaen, sino que puede ayudar a reducir la dosis de quimioterapia necesaria en los pacientes de LLA, reduciendo así la toxicidad a largo plazo para los futuros supervivientes.

#### 25 Sumario de la invención

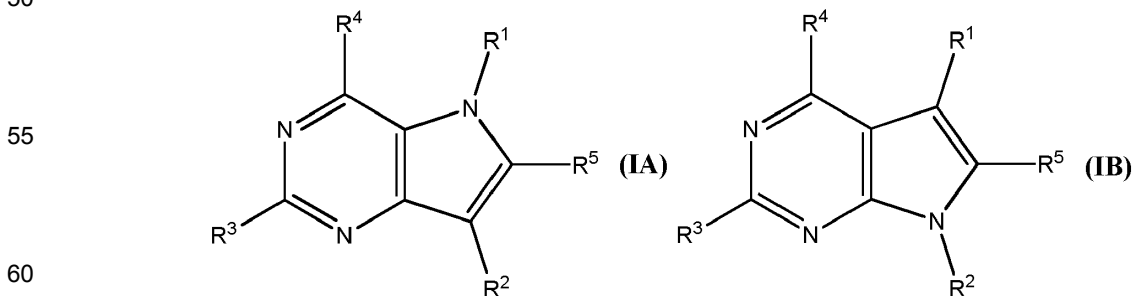
La expresión ectópica de del receptor tirosina quinasa Mer (Mer) se ha identificado como un producto génico de supervivencia de las células tumorales en las células de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y una causa potencial de la quimiorresistencia de la LLA. Por lo tanto, se investigó si era posible el desarrollo de inhibidores de moléculas pequeñas Mer.

Un primer aspecto de la presente invención es un compuesto (a veces denominado "compuesto activo" en el presente documento) de la **Fórmula I, IA o IB**:

35



50



en la que:

65 Uno de X y X' es N y el otro de X y X' es C;  
una de las líneas de puntos en la Fórmula I es un enlace simple y la otra de las líneas discontinuas es un doble

enlace (por ejemplo, como se muestra en las Fórmulas IA y IB);

R<sup>1</sup> es arilo;

R<sup>2</sup> es -R<sup>5a</sup>R<sup>6</sup>, en la que R<sup>5a</sup> es un enlace covalente o alquilo C1 a C3 y R<sup>6</sup> es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquilo, y en el que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido una vez con amino/hidroxilo;

5 R<sup>3</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, arilalquilo; cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y alcoxilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con amino/hidroxilo;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es H, alquilo inferior, halo, o alcoxi inferior;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional de la invención es un compuesto activo como se describe en el presente documento en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Un aspecto adicional de la invención es un compuesto activo como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de cáncer en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto activo como se describe en el presente documento en una cantidad eficaz para tratar el cáncer.

20 Un aspecto adicional de la invención es un compuesto activo como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer y / o para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

#### **Descripción detallada de las formas realizaciones preferidas**

25 "Deuterio", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo no radioactivo seguro de hidrógeno. Cualquier hidrógeno puede estar sustituido con deuterio para modificar / mejorar la estabilidad metabólica, lo que da como resultado una mejor seguridad, tolerabilidad y / o eficacia. "Alquilo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos representativos de alquilo se incluyen, pero no se limitan a los mismos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. "Alquilo inferior" como se utiliza en el presente documento, es un subconjunto de alquilo, en algunas realizaciones preferidas, y se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo inferior incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-butilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y similares. Se pretende que el término "alquilo" o "alquilo inferior" incluya alquilo o alquilo inferior sustituido y no sustituido a menos que se indique lo contrario y estos grupos pueden estar sustituidos por grupos seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, haloalquilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo (creando así un polialcoxilo tal como polietilenglicol), alqueniloxilo, alquiniloxilo, haloalcoxilo, cicloalcoxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, heterociclooxilo, heterocicloalquiloxilo, mercapto, alquil-S(O)<sub>m</sub>, haloalquil-S(O)<sub>m</sub>, alquenil-S(O)<sub>m</sub>, alquinil-S(O)<sub>m</sub>, cicloalquil-S(O)<sub>m</sub>, cicloalquilalquil-S(O)<sub>m</sub>, aril-S(O)<sub>m</sub>, arilalquil-S(O)<sub>m</sub>, heterociclo-S(O)<sub>m</sub>, heterocicloalquil-S(O)<sub>m</sub>, amino, carboxi, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, haloalquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, arilamino, arilalquilamino, heterocicloamino, heterocicloalquilamino, amino disustituido, acilamino, aciloxi, éster, amida, sulfonamida, urea, alcoxiacilamino, aminoaciloxi, nitro o ciano, donde m = 0, 1, 2 o 3

45 "Alquenilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono (o en alquenilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono) que incluyen de 1 a 4 dobles enlaces en la cadena normal. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2,4-heptadieno, y similares. El término "alquenilo" o "alquenilo inferior" se pretende que incluya alquenilo o alquenilo inferior sustituido y no sustituido a menos que indique otra cosa y estos grupos pueden estar sustituidos con grupos como se describe en relación con alquilo y alquilo inferior anteriormente.

55 "Alquinilo" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono (o en alquinilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono) que incluyen de 1 triple enlace en la cadena normal. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, entre otros, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo y similares. El término "alquinilo" o "alquinilo inferior" se pretende que incluya alquinilo o alquinilo inferior sustituido y no sustituido a menos que indique otra cosa y estos grupos pueden estar sustituidos con los mismos grupos como se describe en relación con alquilo y alquilo inferior anteriormente.

65 "Cicloalquilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene de 3, 4 o 5 a 6, 7 u 8 átomos de carbono (en el que los carbonos pueden estar reemplazados en un grupo heterocíclico como se trata más adelante). Entre los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Estos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes adicionales como se describe en

el presente documento tal como halo o alquilo inferior. El término "cicloalquilo" es genérico y pretende incluir grupos heterocíclicos como se trata a continuación a menos que se especifique lo contrario.

5 "Grupo heterocíclico" o "heterociclo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema de anillo bicíclico o monocíclico alifático (por ejemplo, heterociclo completa o parcialmente saturado) o aromático (por ejemplo, heteroarilo) de anillo bicíclico alifático (por ejemplo, heterociclo total o parcialmente saturado). Los sistemas de anillos monocíclicos se ilustran mediante cualquier anillo de 5 o 6 miembros que contenga 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de 0–2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 0–3 dobles enlaces. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidina, azepina, aziridina, diazepina, 1,3-dioxolano, dioxano, ditiano, furano, imidazol, imidazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, morfolina, oxadiazol, oxadiazolina, oxadiazolidina, oxazol, oxazolina, oxazolidina, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridina, pirimidina, piridazina, pirrol, pirrolina, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, tetrazina, tetrazol, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, tiofeno, tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, tiopirano, triazina, triazol, tritiano y similares. Los sistemas de anillos bicíclicos se ilustran mediante cualquiera de los sistemas de anillos monocíclicos anteriores fusionados a un grupo arilo como se define en el presente documento, un grupo cicloalquilo como se define en el presente documento u otro sistema de anillo monocíclico como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, benzimidazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotiofeno, benzoxadiazol, benzoxazol, benzofurano, benzopirano, benzotiopirano, benzodioxina, 1,3-benzodioxol, cinnolina, indazol, indol, indolina, indolizina, naftiridina, isobenzofurano, isobenzotiofeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, ftalazina, purina, piranopiridina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, quinazolina, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, tiopiranopiridina y similares. Estos anillos incluyen derivados cuaternizados de los mismos y pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alqueniloxilo, alquiniloxilo, haloalcoxilo, cicloalcoxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, heterociclooxilo, heterocicloalquiloxilo, mercapto, alquil-S(O)<sub>m</sub>, haloalquil-S(O)<sub>m</sub>, alquenil-S(O)<sub>m</sub>, alquinil-S(O)<sub>m</sub>, cicloalquil-S(O)<sub>m</sub>, cicloalquilalquil-S(O)<sub>m</sub>, aril-S(O)<sub>m</sub>, arilalquil-S(O)<sub>m</sub>, heterociclo-S(O)<sub>m</sub>, heterocicloalquil-S(O)<sub>m</sub>, amino, carboxi, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, haloalquilamino, cicloalquilamino, cicloalquilalquilamino, arilamino, arilalquilamino, heterocicloamino, heterocicloalquilamino, amino disustituido, acilamino, aciloxi, éster, amida, sulfonamida, urea, alcoxiacilamino, aminoaciloxi, nitro o ciano, donde m = 0, 1, 2 o 3.

35 "Arilo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico o un sistema de anillo condensado carbocíclico bicíclico que tiene uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, azulenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo y similares. El término "arilo" se pretende que incluya arilo no sustituido a menos que indique otra cosa y estos grupos pueden estar sustituidos con los mismos grupos como se describe en relación con alquilo y alquilo inferior anteriormente.

40 "Arlalquilo" como se usa en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo arilo, como se define en el presente documento, pendiente de un resto molecular parental mediante un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-naft-2-iletilo y similares.

45 "Heteroarilo" como se usa en el presente documento es como se describe en relación con el heterociclo anterior.

50 "alcoxi" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo o alquilo inferior, como se define en el presente documento (y por lo tanto incluye versiones sustituidas tales como polialcoxi), unido al resto molecular parental a través de un grupo oxi, -O-. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo y similares.

55 "Halo" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier halógeno adecuado, que incluye -F, -Cl, -Br e -I.

"Mercapto" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -SH.

60 "Azido" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -N<sub>3</sub>.

"Ciano" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -CN.

"Formilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -C(O)H.

65 "Ácido carboxílico" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -C(O)OH.

- "Hidroxilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo –OH.
- "Nitro" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo –NO<sub>2</sub>.
- 5 "Acilo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical –C(O)R, donde R es cualquier sustituyente adecuado tal como arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo u otro sustituyente adecuado como se describe en el presente documento.
- 10 "Alquiltio" como se usa en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, pendiente de un resto molecular parental mediante un resto tio, como se define en el presente documento. Entre los ejemplos representativos de alquiltio se incluyen, pero no están limitados a los mismos, metiltio, etiltio, terc–butiltio, hexiltio y similares.
- 15 "Amino" como se usa en el presente documento significa el radical NH<sub>2</sub>.
- "Alquilamino" como se usa en el presente documentosolo o como parte de otro grupo significa el radical –NHR, donde R es un grupo alquilo.
- 20 "Arilalquilamino" como se usa en el presente documentosolo o como parte de otro grupo significa el radical –NHR, donde R es un grupo arilalquilo.
- 25 "Amino sustituido" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo significa el radical — NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente de los grupos alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo.
- 30 "Acilamino" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo significa el radical –NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en el que R<sub>a</sub> es un grupo acilo como se define en el presente documento y R<sub>b</sub> se selecciona independientemente de los grupos hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo.
- 35 "Éster" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical –C(O)OR donde R es cualquier sustituyente adecuado tal como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- 40 "Amida" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical –C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es cualquier sustituyente adecuado tal como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- 45 "Sulfoxilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la fórmula –S(O)R, donde R es cualquier sustituyente adecuado tal como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- "Sulfonilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la fórmula –S(O)(O)R, donde R es cualquier sustituyente adecuado, tal como amino, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- 50 "Sulfonato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la fórmula –S(O)(O)OR, donde R es cualquier sustituyente adecuado tal como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- "Ácido sulfónico" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto de la fórmula –S(O)(O)OH.
- 55 "Sulfonamida" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical — S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es cualquier sustituyente adecuado tal como H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- 60 "Urea" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical – N(R<sub>c</sub>)C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> es cualquier sustituyente adecuado tal como H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- "Alcoxiacilamino" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical — N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> es cualquier sustituyente adecuado tal como H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.
- 65 "Aminoaciloxi" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical — – OC(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es cualquier sustituyente adecuado tal como H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o arilo.

"Grupo polar" como se describe en el presente documento se refiere a un grupo en el que los núcleos de los átomos unidos covalentemente entre sí para formar el grupo no comparten los electrones del enlace(s) covalente(s) que los une por igual; es decir, la nube de electrones es más densa en un átomo que en otro. Esto da como resultado que un extremo del enlace o enlaces covalentes sea relativamente negativo y el otro extremo relativamente positivo; es decir, hay un polo negativo y un polo positivo. Entre los ejemplos de grupos polares se incluyen, sin limitaciones, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, nitro, ciano, amino (primario, secundario y terciario), amido, ureido, sulfonamido, sulfinilo, sulfhidrilo, sililo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, Grupos C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, sulfonilo, N-terc-butoxicarbonilo (o "t-BOC"), fosfona, morfolino, piperazinilo, tetrazolo y similares. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.878.733, así como alcohol, tiol, polietilenglicol, polioli (incluyendo azúcar, aminoazúcar, ácido urónico), sulfonamida, carboxamida, hidrazida, N-hidroxicarboxamida, urea, quelatos de metales (incluyendo ligando macrocíclico o quelatos de éter corona de metal). El grupo polar puede ser un grupo iónico.

El "grupo iónico" como se describe en el presente documento incluye grupos aniónicos y catiónicos, e incluye grupos (a veces denominados grupos "ionogénicos") que no están cargados en una forma pero pueden convertirse fácilmente en grupos iónicos (por ejemplo, mediante protonación o desprotonación en agua solución). Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitación, grupos carboxilato, sulfonato, fosfato, amina, N-óxido y amonio (incluyendo aminas heterocíclicas cuaternizadas tales como imidazolio y piridinio). Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 6.478.863; 6.800.276; y 6.896.246. Entre los ejemplos adicionales se incluyen ácidos urónicos, ácido carboxílico, ácido sulfónico, amina y restos tales como guanidinio, ácido fosfórico, ácido fosfónico, fosfatidilcolina, fosfonio, borato, sulfato, etc.

"Grupos de enlace" como se usa en el presente documento son generalmente grupos bivalentes aromáticos, alifáticos o mixtos aromáticos y alifáticos. De este modo, los grupos de enlace incluyen grupos de enlace arilo, alquilo, alquilarilo o alquilariloalquilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, donde los grupos alquilo son saturados o insaturados, y donde los grupos alquilo y arilo que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados independientemente tales como 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. En algunas realizaciones, se prefieren grupos de enlace que contienen de 2 a 20 átomos de carbono. Se conocen numerosos ejemplos de grupos de enlace adecuados, que incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de los Estados Unidos números 8.247.572; 8.097.609; 6.624.317; 6.613.345; 6.596.935; y 6.420.377.

"Tratar" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier tipo de tratamiento que imparta un beneficio a un paciente afectado por una enfermedad, incluyendo una mejoría en el estado del paciente (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso en la progresión de la enfermedad, retraso en el inicio de la enfermedad, etc.

"Farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa que el compuesto o composición es adecuado para la administración a un sujeto para lograr los tratamientos descritos en el presente documento, sin efectos secundarios indebidamente indeseables a la luz de la gravedad de la enfermedad y la necesidad del tratamiento.

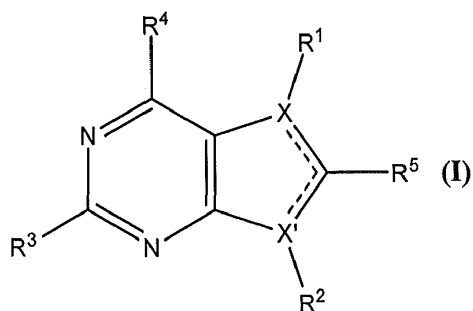
Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse opcionalmente junto con otros compuestos útiles en el tratamiento del cáncer. Los otros compuestos pueden administrarse opcionalmente de manera concurrente. Tal como se usa en el presente documento, la palabra "de forma concurrente" significa suficientemente cercanos en el tiempo para producir un efecto combinado (es decir, de forma concurrente puede ser de forma simultánea o puede haber dos o más acontecimientos que ocurren dentro de un corto período de tiempo antes o después uno del otro).

La presente invención se refiere principalmente al tratamiento de sujetos humanos, pero la invención también se puede llevar a cabo en sujetos animales, particularmente mamíferos tales como ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos con fines veterinarios, y para detección de drogas y fines de desarrollo de fármacos. Los sujetos pueden ser de cualquier edad, incluidos lactantes, jóvenes, adolescentes, adultos y ancianos.

### **1. Compuestos activos.**

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos activos de **Fórmula I, IA o IB:**

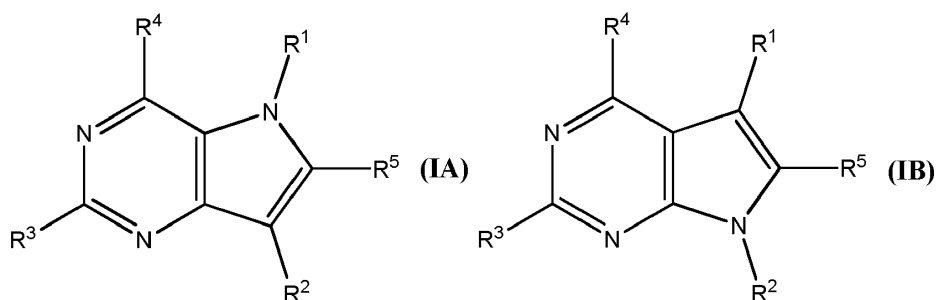
5



10

15

20



25

en la que:

30

Uno de X y X' es N y el otro de X y X' es C;

una de las líneas discontinuas es un enlace simple (entre un átomo de carbono del anillo y un átomo de nitrógeno del anillo) y la otra de las líneas discontinuas es un doble enlace (entre dos átomos de carbono del anillo);

35

R<sup>1</sup> es arilo;

R<sup>2</sup> es -R<sup>5a</sup>R<sup>6</sup>, en la que R<sup>5a</sup> es un enlace covalente o alquilo C1 a C3 y R<sup>6</sup> es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquilo, y en el que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido una vez con amino/hidroxilo;

40

R<sup>3</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, arilalquilo; cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y alcoxialquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con grupos polares seleccionados de forma independiente; y

45

R<sup>4</sup> es H;

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

R<sup>5</sup> es H, alquilo inferior, halo, o alcoxi inferior.

50

En algunas realizaciones de lo anterior, R<sup>1</sup> es fenilo, fenilo no sustituido o sustituido de 1 a 3 veces con halo, amino, nitro, alquilo, alcoxilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones de lo anterior R<sup>5a</sup> es -CH<sub>2</sub>-.

55

En algunas realizaciones de lo anterior, R<sup>8</sup> es alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C8 o alquilarilo C1-C8.

En algunas realizaciones de lo anterior R<sup>6</sup> es ciclohexilo

En algunas realizaciones de lo anterior R<sup>6</sup> está sustituido una vez con amino.

60

En algunas realizaciones de lo anterior R<sup>7</sup> es H.

En algunas realizaciones de lo anterior R<sup>8</sup> es alquilo inferior.

65

En algunas realizaciones de lo anterior, R<sup>4</sup> es H. Los ejemplos particulares de compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los expuestos en la **Tabla 1** y el **Ejemplo 2** a continuación.

Los compuestos activos se pueden proporcionar como profármacos farmacéuticamente aceptables, que son los profármacos de los compuestos activos de la presente invención que son, dentro del ámbito del juicio médico sólido, adecuados para usar en contacto con tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación respuesta alérgica y similares, proporcional a un cociente razonable de beneficios/riesgos y eficaz para su

uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que rápidamente se transforman *in vivo* para dar el compuesto parental de las fórmulas anteriores mediante, por ejemplo, hidrólisis en sangre. En T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 se proporciona una discusión exhaustiva. Véase también la Patente de Estados Unidos N.º 6.680.299. Los ejemplos incluyen un profármaco que un sujeto metaboliza in vivo en un fármaco activo que tiene una actividad de compuestos activos como se describe en el presente documento, en el que el profármaco es un éster de un grupo alcohol o ácido carboxílico, si dicho grupo está presente en el compuesto; un acetal o cetal de un grupo alcohol, si tal grupo está presente en el compuesto; una base de N-Mannich o un grupo imina o amina, si dicho grupo está presente en el compuesto; o una base de Schiff, oxima, acetal, enol éster, oxazolidina o tiazolidina de un grupo carbonilo, si tal grupo está presente en el compuesto, tal como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 6.680.324 y la patente de los Estados Unidos n.º 6.680.322.

Los compuestos activos descritos en el presente documento pueden proporcionarse, como se indicó anteriormente, en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto parental y que no producen efectos toxicológicos indeseados. Ejemplos de tales sales son (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido poligalacturónico y similares; (b) sales formadas a partir de aniones elementales, tales como cloro, bromo y yodo, y (c) sales derivadas de bases, tales como sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Los compuestos activos como se describen en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos, o variaciones de los mismos que serán evidentes para los expertos en la técnica.

## **2. Formulaciones farmacéuticas.**

Los compuestos activos descritos anteriormente pueden formularse para administración en un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, Remington, The Science And Practice of Pharmacy (9ª Ed. 1995). En la fabricación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención, el compuesto activo (que incluye las sales fisiológicamente aceptables del mismo) se mezcla típicamente con, entre otros, un vehículo aceptable. El vehículo debe, por supuesto, ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualquier otro ingrediente en la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y, preferentemente, se formula con el compuesto como una formulación monodosis, por ejemplo un comprimido, que puede contener de aproximadamente 0,01 o 0,5 % a 95 % o 99 % en peso del compuesto activo. Se pueden incorporar uno o más compuestos activos en las formulaciones de la invención, que se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas que comprenden mezclar los componentes, que incluyen opcionalmente uno o más ingredientes accesorios.

Las formulaciones de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración orales, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), vaginal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), tópica (es decir, tanto de superficies de la piel como de las mucosa, incluyendo las superficies de las vías respiratorias), transdérmica e inyección intraventricular (inyección en un ventrículo del cerebro, por ejemplo, mediante un catéter implantado o reservorio omman, como en el caso de la obesidad mórbida) y, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado depende de la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto activo particular que se está utilizando.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas, tales como cápsulas, sobres, pastillas para chupar o comprimidos, en los que cada uno contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Dichas formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento de farmacia adecuado que incluya la etapa de asociar el compuesto activo y un vehículo adecuado (que puede contener uno o más ingredientes auxiliares como se ha indicado con anterioridad). En general, las formulaciones de la invención se preparan mezclando de forma uniforme y estrecha el compuesto activo con un líquido o con vehículo líquido o vehículo sólido finamente dividido o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma a la mezcla resultante. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos que contienen el compuesto activo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las pastillas comprimidas se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada, el compuesto en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, y/o agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada del compuesto en polvo humedecido



con un aglutinante líquido inerte.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal (sublingual) incluyen pastillas para chupar que comprenden el compuesto activo en una base con sabor, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden soluciones de inyección acuosas y no acuosas estériles del compuesto activo, preparaciones que son preferentemente isotónicas con la sangre del receptor deseado. Estas preparaciones pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las suspensiones estériles acuosas y no acuosas pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Por ejemplo, en un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición estéril inyectable, estable que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, en una forma de dosificación unitaria en un recipiente sellado. El compuesto o sal se proporciona en forma de un liofilizado que puede reconstituirse con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para formar una composición líquida adecuada para la inyección del mismo en un sujeto. La forma de dosificación unitaria comprende típicamente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 gramos del compuesto o sal. Cuando el compuesto o sal es sustancialmente insoluble en agua, se puede emplear una cantidad suficiente de agente emulsionante que sea fisiológicamente aceptable en cantidad suficiente para emulsionar el compuesto o sal en un vehículo acuoso. Un agente emulsionante útil de este tipo es la fosfatidilcolina.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferentemente como supositorios de dosis unitaria. Estos se pueden preparar mezclando el compuesto activo con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego dando forma a la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel preferentemente toman la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, aerosol, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos y combinaciones de dos o más de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica también pueden administrarse por iontoforesis (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Research* 3 (6): 318 (1986)) y típicamente toman la forma de una solución acuosa opcionalmente tamponada del compuesto activo. Las formulaciones adecuadas comprenden tampón de citrato o bistréster (pH 6) o etanol / agua y contienen de 0,1 a 0,2 M de ingrediente activo.

Además, la presente invención proporciona formulaciones liposómicas de los compuestos descritos en el presente documento y sales de los mismos. La tecnología para formar suspensiones liposómicas es bien conocida en la técnica. Cuando el compuesto o sal del mismo es una sal soluble en agua, usando tecnología liposómica convencional, la misma se puede incorporar a las vesículas lipídicas. En tal caso, debido a la solubilidad en agua del compuesto o sal, el compuesto o sal será sustancialmente atrapado dentro del centro hidrofílico o núcleo de los liposomas. La capa lipídica empleada puede ser de cualquier composición convencional y puede contener colesterol o puede estar libre de colesterol. Cuando el compuesto o sal de interés es insoluble en agua, empleando de nuevo tecnología de formación de liposomas convencional, la sal puede estar sustancialmente atrapada dentro de la bicapa lipídica hidrofóbica que forma la estructura del liposoma. En cualquier caso, los liposomas que se producen pueden reducirse en tamaño, como mediante el uso de técnicas de homogeneización y sonicación convencionales.

Por supuesto, las formulaciones liposomales que contienen los compuestos descritos en el presente documento o las sales de los mismos, se pueden liofilizar para producir un liofilizado que se puede reconstituir con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua, para regenerar una suspensión liposómica.

Se pueden preparar otras composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos insolubles en agua descritos en el presente documento, o sales de los mismos, tales como emulsiones de base acuosa. En tal caso, la composición contendrá una cantidad suficiente de agente emulsionante farmacéuticamente aceptable para emulsionar la cantidad deseada del compuesto o sal del mismo. Los agentes emulsionantes particularmente útiles incluyen fosfatidilcolinas y lecitina.

Además de los compuestos de fórmula (I) o sus sales, las composiciones farmacéuticas pueden contener otros aditivos, tales como aditivos de ajuste del pH. En particular, los agentes de ajuste de pH útiles incluyen ácidos, tales como ácido clorhídrico, bases o tampones, tales como lactato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o gluconato de sodio. Además, las composiciones pueden contener conservantes microbianos. Los conservantes microbianos útiles incluyen metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico. El

conservante microbiano se emplea típicamente cuando la formulación se coloca en un vial diseñado para uso de multidosis. Por supuesto, como se indica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden liofilizar usando técnicas bien conocidas en la técnica.

### 5 3. Dosificación y vías de administración.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), en vehículos farmacéuticamente aceptables para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral, intramuscular, intradérmica o intravenosa y transdérmica.

La dosificación terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto específico, cuyo uso está dentro del alcance de la presente invención, variará algo de un compuesto a otro, y de un paciente a otro, y dependerá del estado del paciente y de la vía de administración. Como proposición general, una dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg / kg tendrá eficacia terapéutica, calculando todos los pesos en base al peso del compuesto activo, incluyendo los casos en los que se emplea una sal. Los problemas de toxicidad en el nivel superior pueden restringir las dosis intravenosas a un nivel inferior tal como hasta aproximadamente 10 mg / kg, calculando todos los pesos basándose en el peso de la base activa, incluyendo los casos en los que se emplea una sal. Se puede emplear una dosificación de aproximadamente 10 mg / kg a aproximadamente 50 mg / kg para administración oral. En algunas realizaciones, se puede emplear una dosificación de aproximadamente 0,5 mg / kg a 5 mg / kg para inyección intramuscular. En algunas realizaciones, las dosificaciones son 1  $\mu\text{mol}$  / kg a 50  $\mu\text{mol}$  / kg, y más preferentemente 22  $\mu\text{mol}$  / kg y 33  $\mu\text{mol}$  / kg del compuesto para administración intravenosa u oral. La duración del tratamiento puede ser una vez al día durante un período de dos a tres semanas o hasta que la afección esté esencialmente controlada.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos activos descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide, leucemia linfoblástica, melanoma, cáncer de mama, pulmón, colon, hígado, estómago, riñón, ovario, útero y cerebro.

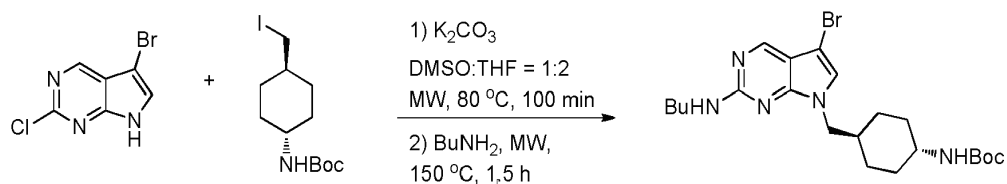
La presente invención se explica con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

#### Ejemplo 1

#### 35 7-((Trans-4-aminociclohexil)metil)-N-butil-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-amina

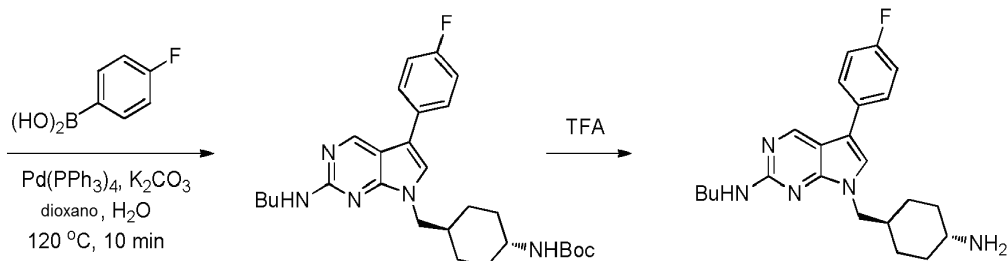
Procedimiento general A:

40



45

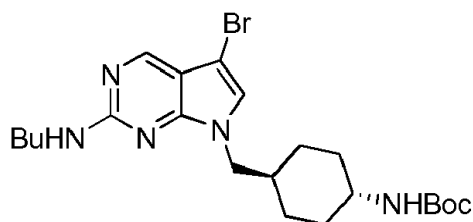
50



60

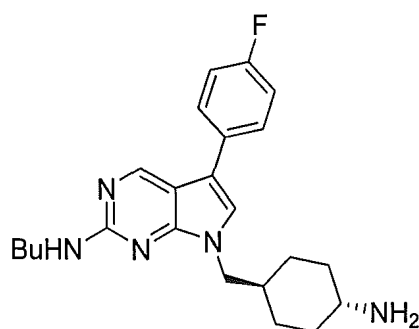
#### trans-4-((5-bromo-2-(butilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

65



10 Un tubo de microondas de 10 ml se cargó con 5-bromo-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,23 g, 1,0 mmol), trans-4-(yodometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,51 g, 1,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,28 g, 2,0 mmol), DMSO (1,5 ml) y THF (3 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 100 minutos en microondas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió n-butilamina (0,18 g, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 90 minutos en microondas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3X). La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante Isco para proporcionar trans-4-(5-bromo-2-(butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)ciclohexil-carbamato de terc-butilo (0,35 g, 73 %) como un sólido blanco. MS m/z 480,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 7-((Trans-4-aminociclohexil)metil)-N-butil-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina



35 Se cargó un tubo de microondas de 10 ml con trans-4-(5-bromo-2-(butilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,096 g, 0,20 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,042 g, 0,30 mmol), carbonato de potasio (0,055 g, 0,40 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0,024 g, 0,020 mmol), dioxano (2 ml) y agua (0,50 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 10 minutos en microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron con Isco para proporcionar trans-4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)metil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo. Este intermedio se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-((trans-4-aminociclohexil)metil)-N-butil-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (UNC1537A) como un sólido amarillo (sal de TFA) (UNC1537A) (0,032 g, 41 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,07 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 396,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50 La **Tabla 1** describe compuestos preparados siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1** (Procedimiento general A), usando los reactivos apropiados. (Nota: Cl<sub>50</sub> de Mer: ++++ significa < 10 nM; +++ significa entre 10-100nM, ++ significa entre 100 nM-1 μM; + significa entre 1-30 μM; - significa inactivo.)

55

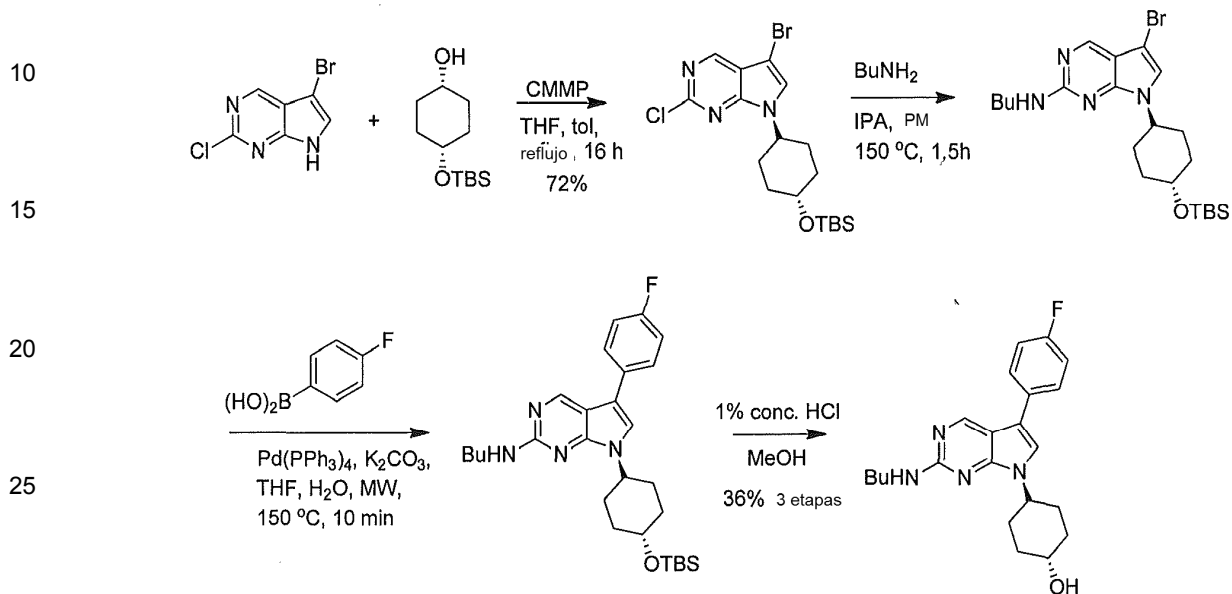
60

65

	Estructura	ID del compuesto	Cl <sub>50</sub> de Mer	Datos físicos MS m/z (M+1) y/o RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	
5		UNC1532A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,16–7,07 (m, 2H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92–3,83 (m, 4H), 3,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28–3,21 (m, 4H), 3,14–3,02 (m, 1H), 2,07 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,03–1,92 (m, 1H), 1,84 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,34–1,21 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 463,3 [M+1] <sup>+</sup> .	
10		2	UNC1533A	++++	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,51–3,44 (m, 4H), 3,43–3,37 (m, 4H), 3,13–3,02 (m, 1H), 2,07 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,03–1,94 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,76–1,65 (m, 2H), 1,54–1,44 (m, 2H), 1,44–1,34 (m, 2H), 1,34–1,20 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 462,3 [M+1] <sup>+</sup> .
15		3	UNC1534A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,90 (s, 1H), 7,98–7,85 (m, 5H), 4,14 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08–3,72 (bs, 2H), 3,69–3,42 (bs, 2H), 3,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31–3,15 (bs, 2H), 3,15–3,01 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,89–2,59 (bs, 2H), 2,08 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,77–1,66 (m, 2H), 1,55–1,45 (m, 2H), 1,45–1,35 (m, 2H), 1,35–1,21 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 540,3 [M+1] <sup>+</sup> .
20		4	UNC1535A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,86 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16–3,01 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,04–1,93 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,77–1,65 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,43–1,34 (m, 2H), 1,34–1,20 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 457,3
25		5	UNC1536A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68–7,65 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76–3,65 (m, 4H), 3,55 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,20–3,11 (m, 4H), 3,11–3,02 (m, 1H), 2,07 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,86 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,44–1,35 (m, 2H), 1,34–1,21 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 545,3 [M+1] <sup>+</sup> .
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

**Ejemplo 2**Trans-4-(2-(Butilamino)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)ciclohexanol

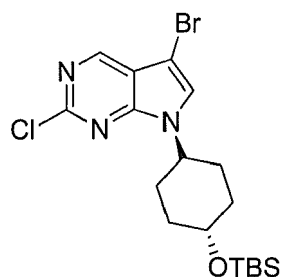
5 Procedimiento general B:

5-Bromo-7-(trans-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

35

40

45



50

55

A una suspensión de 5-bromo-2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0,13 g, 0,50 mmol) y cis-4-(terc-butildimetilsililoxi) ciclohexanol (0,23 g, 1,0 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió (cianometileno)trimetilfosforano (CMMP, preparado de acuerdo con Chem. Pharm. Bull. 2003, 51 (4), 474-476.) (6,3 ml, 0,16 M en THF, 1,0 mmol). La solución transparente resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3X). La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (0,16 g, 72 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,70 (tt, J = 12,2, 3,9 Hz, 1H), 3,69 (tt, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 3H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). MS m/z 444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

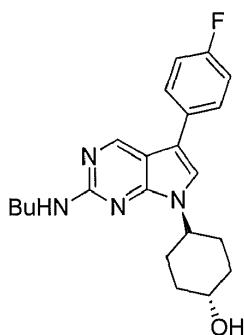
Trans-4-(2-(Butilamino)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)ciclohexanol

60

65

5

10



15

20

A una solución de 5-bromo-7-(trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,082 g, 0,18 mmol) en alcohol isopropílico (2,0 ml) se añadió *n*-butilamina (0,033 g, 0,45 mmol) en un tubo de microondas. La mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 1,5 horas. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, el disolvente y el exceso de amina se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en THF y se concentró al vacío (3X). Luego se disolvió en THF (2,0 ml) en un tubo de microondas. A esta solución se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,050 g, 0,36 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,021 g, 0,018 mmol), ácido (4-fluorofenil) borónico (0,038 g, 0,27 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc (5X). La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se filtró a través de una columna corta de gel de sílice para proporcionar N-butil-7-(trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30

Una solución de N-butil-7-(trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina bruta en MeOH (2,0 ml) se añadió una solución concentrada de HCl (3 gotas, 37 % en agua). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró. El residuo se purificó por pre-HPLC para proporcionar el producto deseado (UNC1671A) (0,025 g, 36 % en 3 etapas). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,55 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 2,01 (m, 4H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 4H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

La **Tabla 2** describe compuestos preparados siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 2** (Procedimiento general B), usando los reactivos apropiados. (Nota: Cl<sub>50</sub> de Mer: ++++ significa < 10 nM; +++ significa entre 10–100nM, ++ significa entre 100 nM–1 µM; + significa entre 1–30 µM; – significa inactivo.)

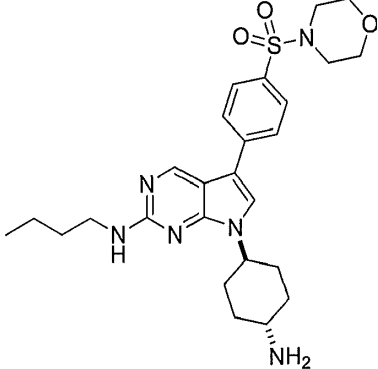
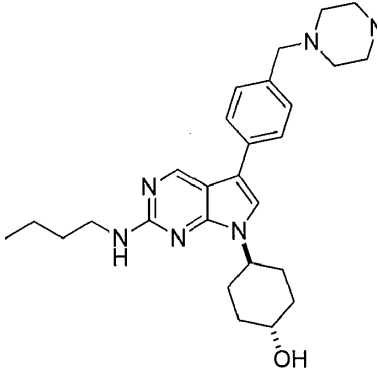
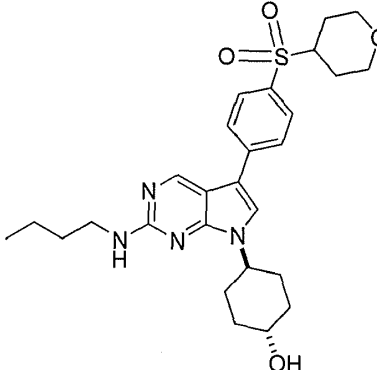
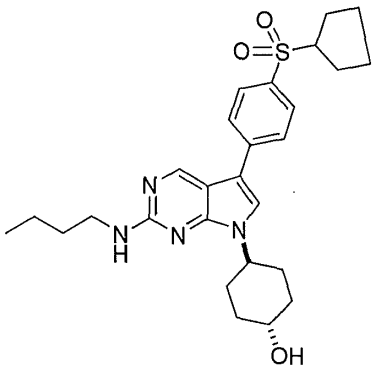
40

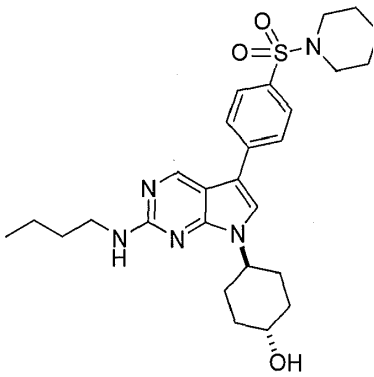
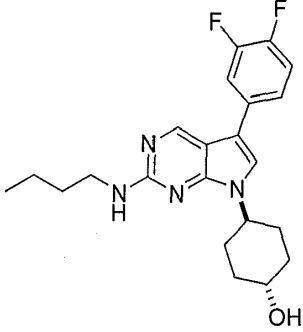
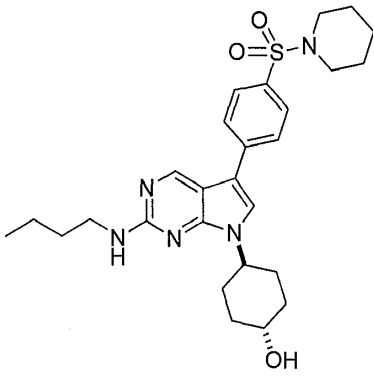
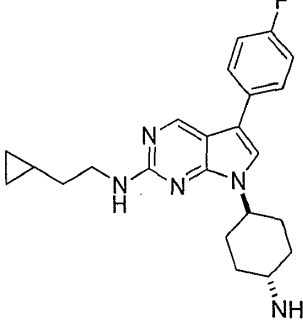
45

50

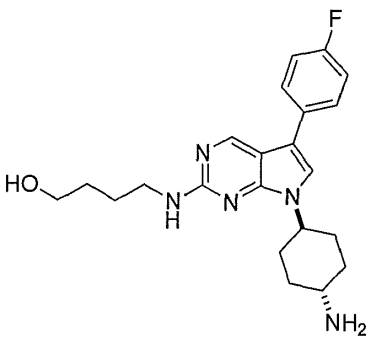
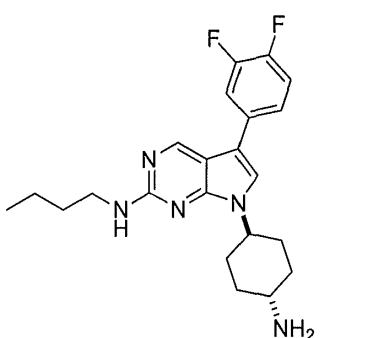
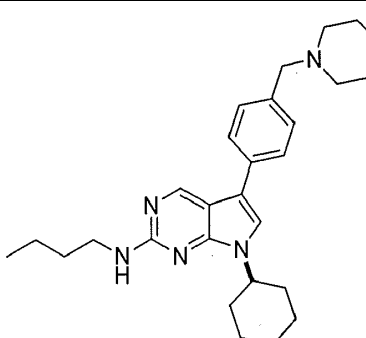
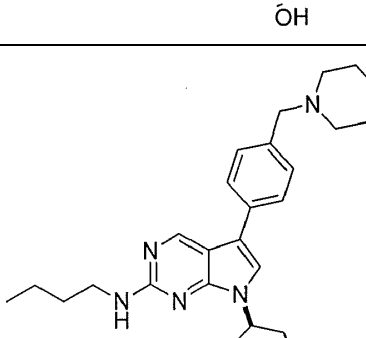
Estructura	ID del compuesto	Cl <sub>50</sub> de Mer	Datos físicos MS m/z (M+1) o/y RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
	UNC1970A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71–7,62 (m, 2H), 7,25–7,16 (m, 2H), 4,72–4,60 (m, 1H), 3,55 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,30–2,22 (m, 2H), 2,23–2,03 (m, 4H), 1,79–1,63 (m, 4H), 1,55–1,44 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 382,25 [M+H] <sup>+</sup> .
	UNC1971A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94–7,84 (m, 1H), 7,78–7,64 (m, 2H), 4,66 (dq, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 3,75–3,68 (m, 4H), 3,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35–3,26 (m, 1H), 3,19–3,12 (m, 4H), 2,31–2,10 (m, 6H), 1,84–1,60 (m, 4H), 1,57–1,40 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 531,30 [M+H] <sup>+</sup> .

65

3		UNC1972A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,89 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,97–7,89 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,73–4,64 (m, 1H), 3,74–3,70 (m, 4H), 3,56 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,35–3,26 (m, 1H), 3,03–2,97 (m, 4H), 2,36–2,08 (m, 6H), 1,81–1,64 (m, 4H), 1,57–1,41 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS $m/z$ 513,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
4		UNC2025A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,83 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,66–4,56 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91–3,58 (m, 9H), 3,55 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,19–2,11 (m, 2H), 2,11–1,99 (m, 4H), 1,78–1,66 (m, 2H), 1,58–1,41 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}$ NMR (101 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 154,6, 151,1, 138,7, 134,0, 132,1, 127,2, 127,0, 116,7, 110,0, 109,9, 68,5, 53,9, 50,0, 40,9, 33,7, 30,6, 29,5, 19,6, 12,7; MS $m/z$ 477,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
5		UNC2026A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,85 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94–7,84 (m, 4H), 4,65–4,55 (m, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,5, 3,9$ Hz, 2H), 3,78–3,67 (m, 1H), 3,54 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,43–3,26 (m, 5H), 2,20–2,00 (m, 6H), 1,84 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,77–1,64 (m, 4H), 1,59–1,42 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS $m/z$ 513,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
6		UNC2087A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,86 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01–7,95 (m, 2H), 7,95–7,88 (m, 2H), 4,68–4,57 (m, 1H), 3,77–3,67 (m, 2H), 3,56 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,20–1,97 (m, 8H), 1,95–1,85 (m, 2H), 1,79–1,62 (m, 6H), 1,58–1,43 (m, 4H), 1,07–0,98 (m, 3H); MS $m/z$ 497,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

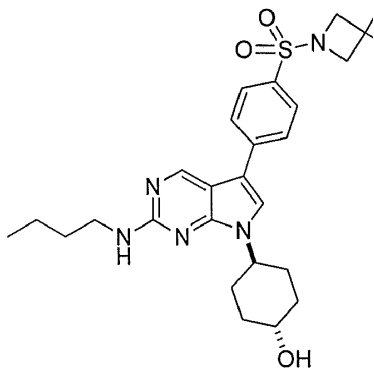
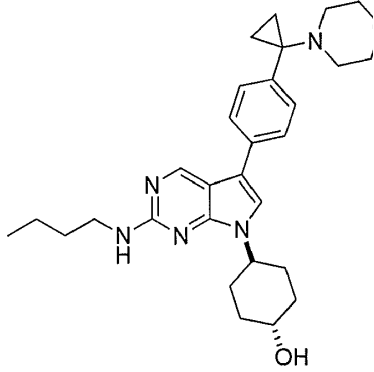
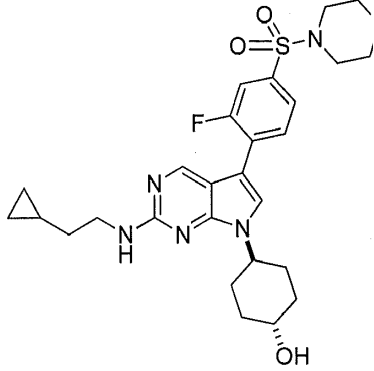
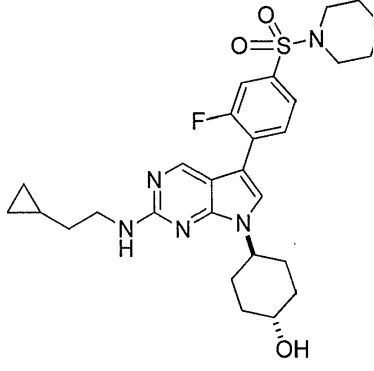
7		UNC2078A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92–7,86 (m, 2H), 7,86–7,80 (m, 2H), 4,66–4,57 (m, 1H), 3,77–3,68 (m, 1H), 3,56 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,06–2,94 (m, 4H), 2,19–1,98 (m, 6H), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,68–1,60 (m, 4H), 1,59–1,38 (m, 6H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS $m/z$ 512,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
8		UNC2094A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63–7,55 (m, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,40–7,32 (m, 1H), 4,65–4,52 (m, 1H), 3,76–3,66 (m, 1H), 3,55 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,19–1,98 (m, 6H), 1,75–1,66 (m, 2H), 1,59–1,44 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS $m/z$ 401,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
9		UNC2095A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,85 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93–7,85 (m, 4H), 4,67–4,52 (m, 1H), 3,78–3,64 (m, 1H), 3,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,26–3,19 (m, 4H), 2,21–1,95 (m, 10H), 1,75–1,68 (m, 2H), 1,57–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS $m/z$ 548,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
10		UNC2123A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,62 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57–7,48 (m, 2H), 7,13–7,03 (m, 2H), 4,59–4,44 (m, 1H), 3,54–3,45 (m, 2H), 3,20–3,11 (m, 1H), 2,20–1,92 (m, 6H), 1,64–1,40 (m, 4H), 0,75–0,61 (m, 1H), 0,44–0,32 (m, 2H), 0,07–0,08 (m, 2H); MS $m/z$ 394,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

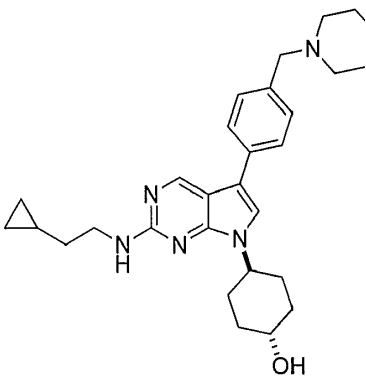
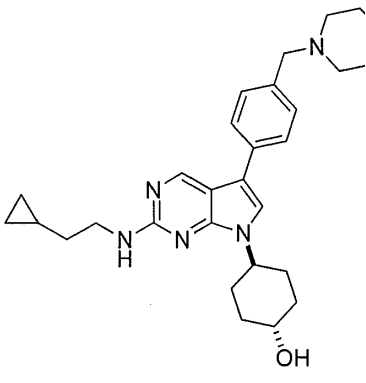
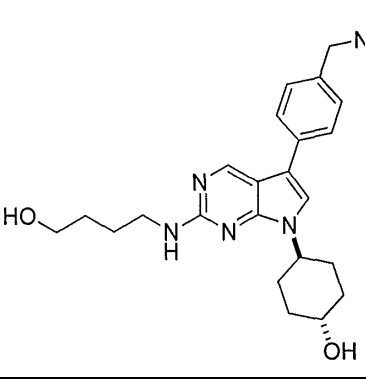
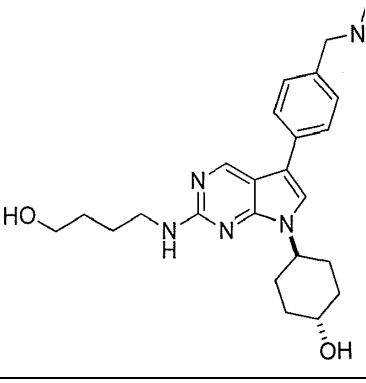


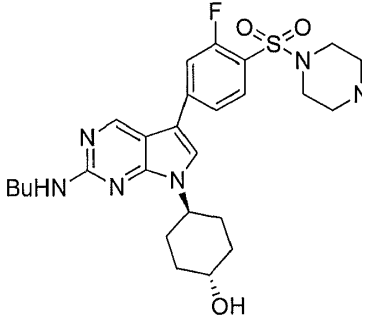
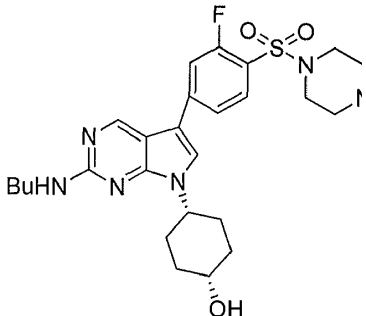
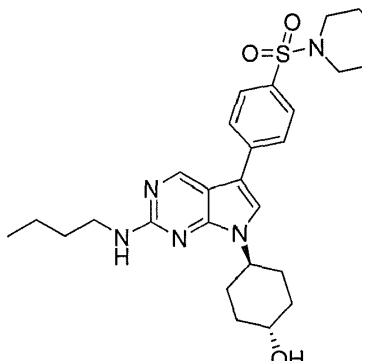
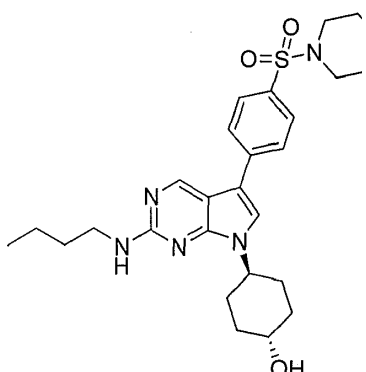
5	11	UNC2124A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,75 (d, <math>J = 4,9</math> Hz, 1H), 7,77 (d, <math>J = 1,4</math> Hz, 1H), 7,70–7,59 (m, 2H), 7,26–7,14 (m, 2H), 4,70–4,61 (m, 1H), 4,48 (t, <math>J = 6,3</math> Hz, 2H), 3,69–3,54 (m, 4H), 2,29–2,10 (m, 6H), 1,94–1,63 (m, 6H); MS <math>m/z</math> 398,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
10	12	UNC2125A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,71 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (ddd, <math>J = 11,7, 7,6, 2,2</math> Hz, 1H), 7,41–7,35 (m, 1H), 7,32–7,24 (m, 1H), 4,61–4,52 (m, 1H), 3,46 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H), 3,26–3,18 (m, 1H), 2,22–2,14 (m, 2H), 2,13–1,98 (m, 4H), 1,68–1,54 (m, 4H), 1,46–1,34 (m, 2H), 0,93 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H); MS <math>m/z</math> 400,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
15	13	UNC2142A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,81 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83–7,77 (m, 2H), 7,69–7,63 (m, 2H), 4,66–4,57 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,05 (d, <math>J = 12,7</math> Hz, 2H), 3,84–3,69 (m, 3H), 3,55 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H), 3,44–3,36 (m, 2H), 3,28–3,18 (m, 2H), 2,18–2,11 (m, 2H), 2,11–2,01 (m, 4H), 1,77–1,68 (m, 2H), 1,57–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H); MS <math>m/z</math> 464,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
20	14	UNC2143A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,81 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82–7,76 (m, 2H), 7,75–7,69 (m, 2H), 4,65–4,57 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,77–3,69 (m, 1H), 3,66–3,50 (m, 10H), 2,20–2,03 (m, 6H), 1,77–1,67 (m, 2H), 1,58–1,45 (m, 4H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H); MS <math>m/z</math> 463,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>

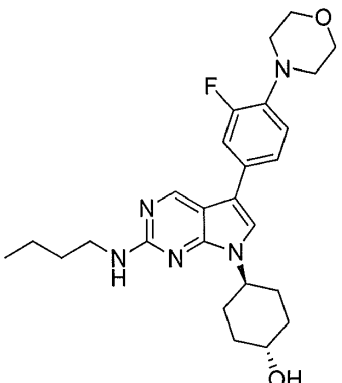
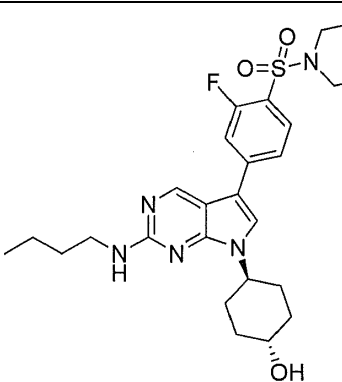
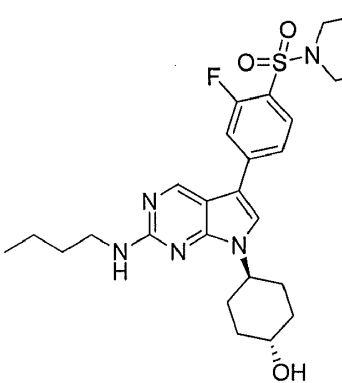
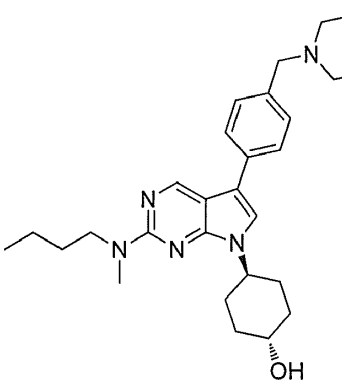
60

65

15	UNC2146A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00–7,92 (m, 4H), 4,66–4,58 (m, 1H), 4,22 (t, <math>J = 12,3</math> Hz, 4H), 3,76–3,69 (m, 1H), 3,56 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H), 2,21–2,00 (m, 6H), 1,76–1,68 (m, 2H), 1,60–1,45 (m, 4H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H); MS <math>m/z</math> 520,20 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
16	UNC2253A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}_3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,83 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, <math>J = 8,1</math> Hz, 2H), 7,70 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 2H), 4,66–4,55 (m, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,80–3,62 (m, 2H), 3,56 (t, <math>J = 7,2</math> Hz, 2H), 3,24–2,97 (m, 2H), 2,26–1,94 (m, 7H), 1,78–1,65 (m, 4H), 1,59–1,44 (m, 4H), 1,32 (t, <math>J = 6,4</math> Hz, 2H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H); MS <math>m/z</math> 490,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
17	UNC2367A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}_3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,59 (d, <math>J = 1,4</math> Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 1H), 7,57–7,52 (m, 2H), 4,54–4,42 (m, 1H), 3,94–3,68 (m, 2H), 3,69–3,53 (m, 2H), 3,54–3,48 (m, 2H), 3,46–3,29 (m, 2H), 3,14–3,00 (m, 1H), 2,77 (s, 5H), 2,08–1,86 (m, 6H), 1,49 (dd, <math>J = 14,3, 7,1</math> Hz, 2H), 1,46–1,33 (m, 2H), 0,73–0,63 (m, 1H), 0,41–0,34 (m, 2H), 0,02 (dd, <math>J = 4,8, 1,2</math> Hz, 2H); MS <math>m/z</math> 557,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
18	UNC2368A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}_3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,60 (d, <math>J = 1,5</math> Hz, 1H), 7,85 (d, <math>J = 0,6</math> Hz, 1H), 7,81–7,75 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52–7,49 (m, 1H), 4,55–4,41 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,63–3,54 (m, 5H), 3,54–3,46 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 2,91–2,84 (m, 4H), 2,06–1,85 (m, 6H), 1,53–1,34 (m, 4H), 0,73–0,64 (m, 1H), 0,42–0,34 (m, 2H), 0,02 (d, <math>J = 4,9</math> Hz, 2H); MS <math>m/z</math> 544,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>

19	UNC2370A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67–7,60 (m, 2H), 7,52–7,46 (m, 2H), 4,52–4,42 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,97–3,85 (m, 2H), 3,71–3,55 (m, 3H), 3,54–3,45 (m, 2H), 3,33–3,20 (m, 2H), 3,14–3,01 (m, 2H), 2,06–1,98 (m, 2H), 1,97–1,84 (m, 4H), 1,53–1,45 (m, 2H), 1,45–1,33 (m, 2H), 0,74–0,62 (m, 1H), 0,42–0,33 (m, 2H), 0,06–0,03 (m, 2H); MS <math>m/z</math> 476,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
20	UNC2371A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,58 (s, 1H), 7,47 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 2H), 7,28–7,21 (m, 3H), 4,48–4,36 (m, 1H), 3,66–3,53 (m, 1H), 3,47–3,37 (m, 4H), 2,53–2,29 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,06–1,97 (m, 2H), 1,96–1,81 (m, 4H), 1,50–1,34 (m, 4H), 1,23–1,09 (m, 1H), 0,90–0,63 (m, 2H), 0,42–0,34 (m, 2H), 0,06–0,03 (m, 2H); MS <math>m/z</math> 489,40 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
21	UNC2395A			<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81–7,74 (m, 2H), 7,62 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 2H), 4,68–4,56 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,11–3,95 (m, 2H), 3,83–3,68 (m, 3H), 3,68–3,54 (m, 4H), 3,50–3,35 (m, 2H), 3,29–3,16 (m, 2H), 2,20–1,99 (m, 7H), 1,88–1,76 (m, 2H), 1,74–1,63 (m, 2H), 1,60–1,45 (m, 2H); MS <math>m/z</math> 480,30 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
22	UNC2396A			<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{cd}3\text{od}</math>) <math>\delta</math> 8,77 (s, 1H), 7,88 (d, <math>J = 4,2</math> Hz, 1H), 7,71 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 2H), 7,56 (d, <math>J = 8,3</math> Hz, 2H), 4,65–4,56 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,79–3,67 (m, 1H), 3,67–3,62 (m, 2H), 3,62–3,55 (m, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,29–3,24 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,26–1,91 (m, 7H), 1,86–1,73 (m, 2H), 1,73–1,63 (m, 2H), 1,60–1,46 (m, 2H); MS <math>m/z</math> 493,40 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>

23		UNC1651A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (t, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 7,76–7,63 (m, $J$ = 10,8 Hz, 2H), 4,68–4,55 (d, $J$ = 10,7 Hz, 1H), 3,80–3,68 (m, 1H), 3,61–3,49 (m, 4H), 3,36 (bs, 4H), 3,09 (bs, 4H), 2,21–1,99 (m, 6H), 1,79–1,67 (m, 2H), 1,59–1,45 (m, 4H), 1,03 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H); MS $m/z$ 613,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
24		UNC1652A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (t, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,77–7,68 (m, 2H), 4,66 (tt, $J$ = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 4,09 (bs, 1H), 3,57 (t, $J$ = 7,1 Hz, 2H), 3,40 (q, $J$ = 9,6 Hz, 2H), 3,34–3,31 (m, 4H), 3,03–2,92 (m, 4H), 2,42–2,26 (m, 2H), 2,01 (d, $J$ = 14,9 Hz, 2H), 1,91–1,67 (m, 6H), 1,49 (dq, $J$ = 14,5, 7,3 Hz, 2H), 1,02 (t, $J$ = 7,4 Hz, 3H); MS $m/z$ 613,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
25		UNC1666A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9,23 (s, 1H), 8,03 (dd, $J$ = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,30 (t, $J$ = 8,7 Hz, 2H), 4,27 (d, $J$ = 6,5 Hz, 2H), 3,86–3,51 (m, 9H), 3,46–3,35 (m, 1H), 2,27 (d, $J$ = 11,0 Hz, 2H), 2,14 (bs, 1H), 1,98 (d, $J$ = 12,8 Hz, 2H), 1,76–1,68 (m, 2H), 1,41–1,60 (m, 1H), 1,54–1,42 (m, 2H), 1,41–1,30 (m, 2H), 1,02 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H); MS $m/z$ 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
26		UNC1667A	++++	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,91 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, $J$ = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (d, $J$ = 8,5 Hz, 2H), 4,68–4,56 (m, 1H), 3,95 (bs, 2H), 3,79–3,68 (m, 1H), 3,66–3,50 (m, 4H), 3,30–3,14 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,83 (bs, 2H), 2,21–2,03 (m, 6H), 1,78–1,67 (m, 2H), 1,61–1,43 (m, 4H), 1,03 (t, $J$ = 7,4 Hz, 3H); MS $m/z$ 527,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

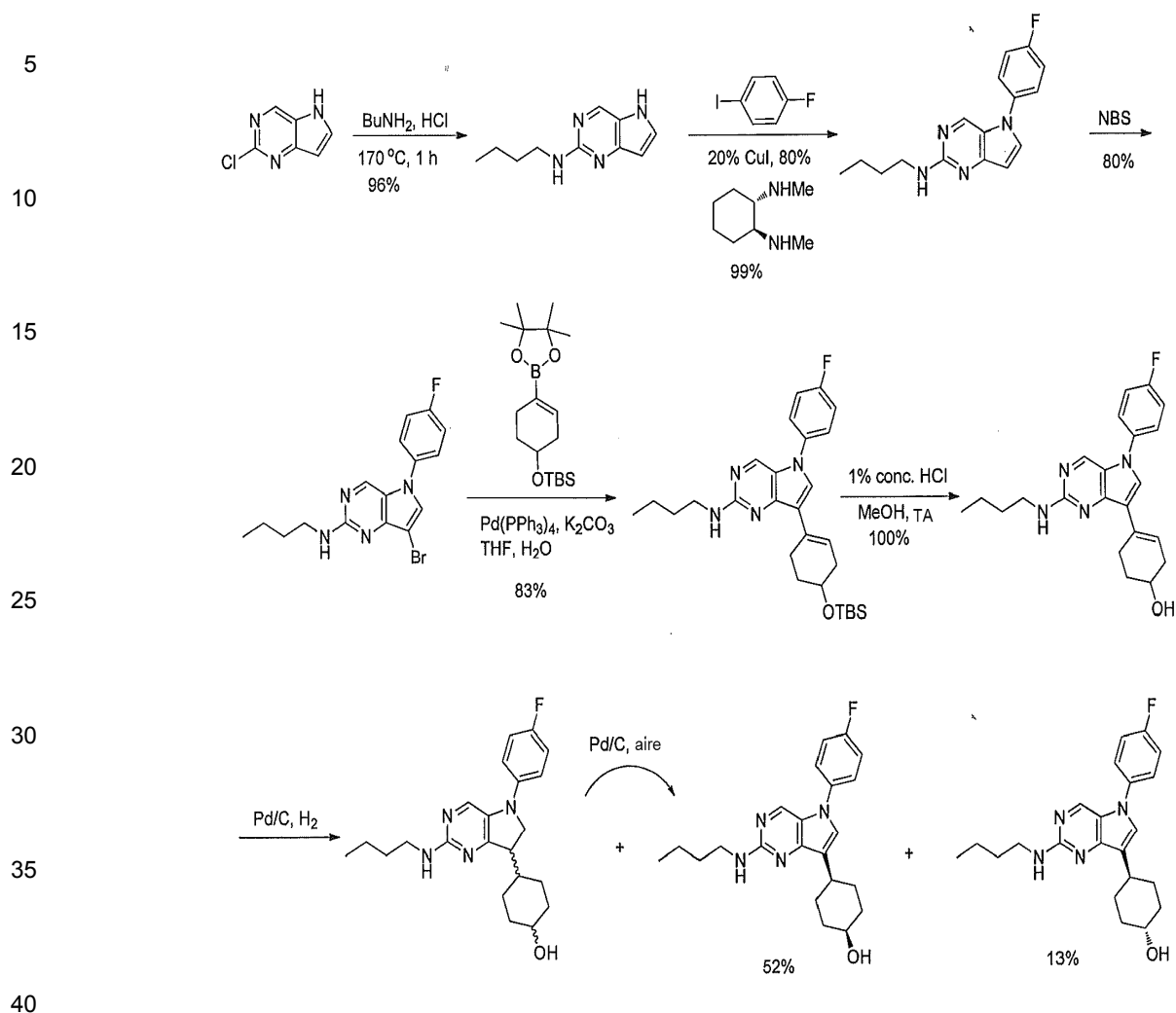
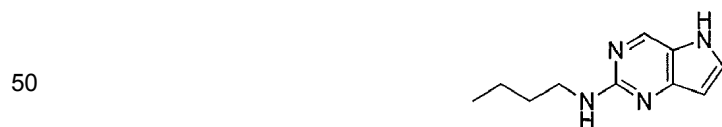
5	27	UNC1668A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,78 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (t, <math>J = 2,1</math> Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (t, <math>J = 8,5</math> Hz, 1H), 4,64–4,53 (m, 1H), 3,94–3,87 (m, 4H), 3,78–3,68 (m, 1H), 3,55 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H), 3,27–3,21 (m, 4H), 2,19–2,10 (m, 2H), 2,10–2,02 (m, 4H), 1,77–1,67 (m, 2H), 1,58–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H).; MS <math>m/z</math> 468,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
10	28	UNC1669A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95–7,86 (m, 1H), 7,77–7,68 (m, 2H), 4,67–4,55 (m, 1H), 4,13–3,92 (bs, 2H), 3,78–3,68 (m, 1H), 3,68–3,49 (m, 4H), 3,30–3,19 (bs, 2H), 3,18–3,02 (bs, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,21–2,01 (m, 6H), 1,78–1,66 (m, 2H), 1,60–1,43 (m, 4H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H).; MS <math>m/z</math> 545,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
15	29	UNC1670A	++++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,91 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91–7,83 (m, 1H), 7,73–7,64 (m, 2H), 4,66–4,57 (m, 1H), 3,79–3,67 (m, 5H), 3,56 (t, <math>J = 7,1</math> Hz, 2H), 3,19–3,11 (m, 4H), 2,20–2,01 (m, 6H), 1,78–1,68 (m, 2H), 1,60–1,44 (m, 4H), 1,03 (t, <math>J = 7,4</math> Hz, 3H).; MS <math>m/z</math> 532,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>
20	30	UNC2369A	++		<p>RMN de <math>^1\text{H}</math>(400 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math> 8,63 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, <math>J = 8</math> Hz, 2H), 7,63 (d, <math>J = 8</math> Hz, 2H), 4,53–4,38 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,72–3,56 (m, 8H), 3,50 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,06–1,97 (m, 6H), 1,67–1,63 (m, 3H), 1,42–1,34 (m, 5H), 0,93 (t, <math>J = 8</math> Hz, 3H), MS <math>m/z</math> 491,0 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>

## Ejemplo 3

65

Cis y Trans-(1r,4r)-4-(2-(Butilamino)-5-(4-fluorofenil)-7H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-yl)ciclohexanol

## Procedimiento general C:

45 N-Butil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-amina

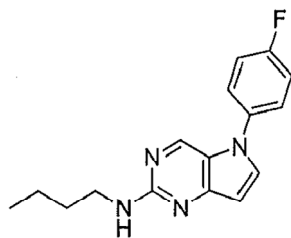
55 Una suspensión de 2-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (0,62 g, 4 mmol) en 5 ml de iPrOH se añadió nBuNH<sub>2</sub> (2,5 ml, 25,3 mmol) y seguido de HCl (2,0 ml, 4,0 M en dioxanos, 8 mmol). La solución resultante se calentó a 170 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La reacción se controló mediante LC-MS. El tiempo de reacción debe extenderse siempre que sea necesario. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto se lavó con una cantidad mínima de MeOH. Se recogió el sólido. Y el filtrado de MeOH se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (0,73 g, 96 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,68–1,57 (m, 2H), 1,52–1,36 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS m/z 191,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65 N-Butil-5(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-amina

65

5



10

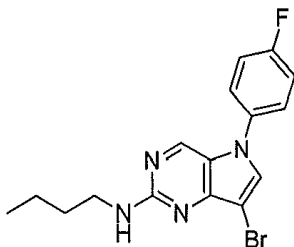
15

Una mezcla de N-butil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (0,73 g, 3,85 mmol), CuI (0,074 g, 0,39 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,63 g, 7,7 mmol) se añadió DMF (10 ml), 4-fluoroyodobenceno (0,54 ml, 4,62 mmol) y N, N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,24 ml, 1,54 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas, luego se filtró a través de un tapón de celite a temperatura ambiente y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (1,079 g, 99 %). MS m/z 285,2 [M+H]<sup>+</sup>.

7-bromo-N-Butil-5(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina

20

25



30

35

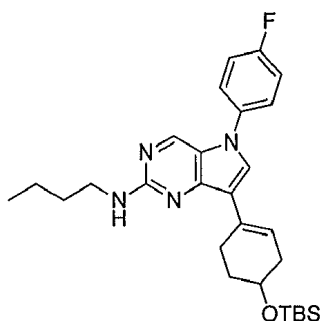
Se añadió una solución de N-butil-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (1,03 g, 3,61 mmol) en DMF (10 ml) NBS (0,71 g, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 hora y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa de EtOAc (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se secó, se concentró y se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (1,05 g, 80 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 3,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS m/z 363,1 [M+H]<sup>+</sup>.

N-Butil-7-(4-(tert-butildimetilsililoxi)ciclohex-1-enil)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina

40

45

50



55

60

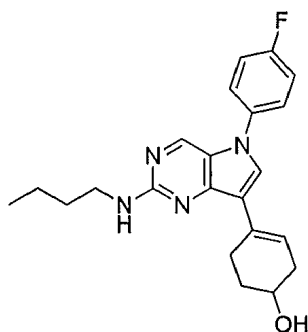
65

Una mezcla de 7-bromo-N-butil-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (0,11 g, 0,3 mmol), terc-butildimetilo (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eniloxi) silano (0,15 g, 0,45 mmol), fosfonato de potasio (0,083 g, 0,60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0,035 g, 0,03 mmol) en THF (4 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto, luego se calentó a 150 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X). La capa orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (0,12 g, 83 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 13,3, 6,5 Hz, 2H), 2,68-2,44 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); MS m/z 495,3 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(2-(Butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)ciclohex-3-enol

5

10



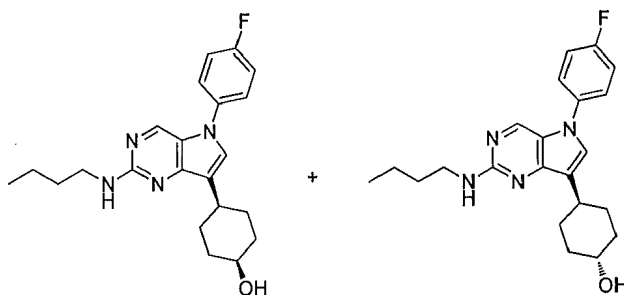
15 A una solución de N-butil-7-(4-(terc-butildimetilsililo) ciclohex-1-enil)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-amina (0,12 g, 0,25 mmol) en EtOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de solución de HCl concentrado. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró para dar el uso del producto deseado como tal. RMN de  $^1\text{H}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66–7,58 (m, 2H), 7,40–7,31 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,05–3,93 (m, 1H), 3,54 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,77–2,66 (m, 1H), 2,63–2,51 (m, 2H), 2,28–2,16 (m, 1H), 2,11–1,99 (m, 1H), 1,85–1,75 (m, 1H), 1,75–1,65 (m, 2H), 1,54–1,40 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); MS  $m/z$  381,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

Cis y Trans-4-(2-(Butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-yl)ciclohexanol

30

35



40

Una mezcla de 4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohex-3-enol (0,095 g, 0,25 mmol) y Pd / C (0,01 g, 10% en peso) en 5 ml de MeOH se agitó en atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 3 horas. Después de filtrar a través de un contenedor de celuloide, el filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa. El cis-4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-yl)ciclohexanol se obtuvo como producto principal (0,040 g). El trans-4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol coeluyó con 4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol (0,035 g).

45

50

55

A una solución de mezcla de trans-4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol y 4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol (0,035 g, 0,091 mmol) en 5 ml de MeOH se añadió Pd / C (0,004 g, 10 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche con aire. Después de filtrar a través de un tapón de celite, el filtrado se concentró y purificó por ISCO para proporcionar cis-4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol (0,010 g, 13 % en 3 etapas) y trans-4-(2-(butilamino)-5-(4-fluorofenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol (0,012 g + 0,040 g, 52 % en 3 etapas). Isómero cis (UNC1861A): RMN de  $^1\text{H}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 7,55–7,49 (m, 3H), 7,32–7,25 (m, 2H), 4,06–3,99 (m, 1H), 3,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,97 (tt,  $J = 10,6, 3,7$  Hz, 1H), 2,06–1,96 (m, 2H), 1,93–1,82 (m, 4H), 1,79–1,68 (m, 2H), 1,68–1,59 (m, 2H), 1,49–1,39 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); MS  $m/z$  383,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Isómero trans (UNC1860A): RMN de  $^1\text{H}$ (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,53–7,47 (m, 3H), 7,28 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,69–3,57 (m, 1H), 3,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,83 (tt,  $J = 12,4, 3,2$  Hz, 1H), 2,20–2,13 (m, 2H), 2,11–2,02 (m, 2H), 1,73–1,58 (m, 4H), 1,53–1,39 (m, 4H), 0,98 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); MS  $m/z$  383,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

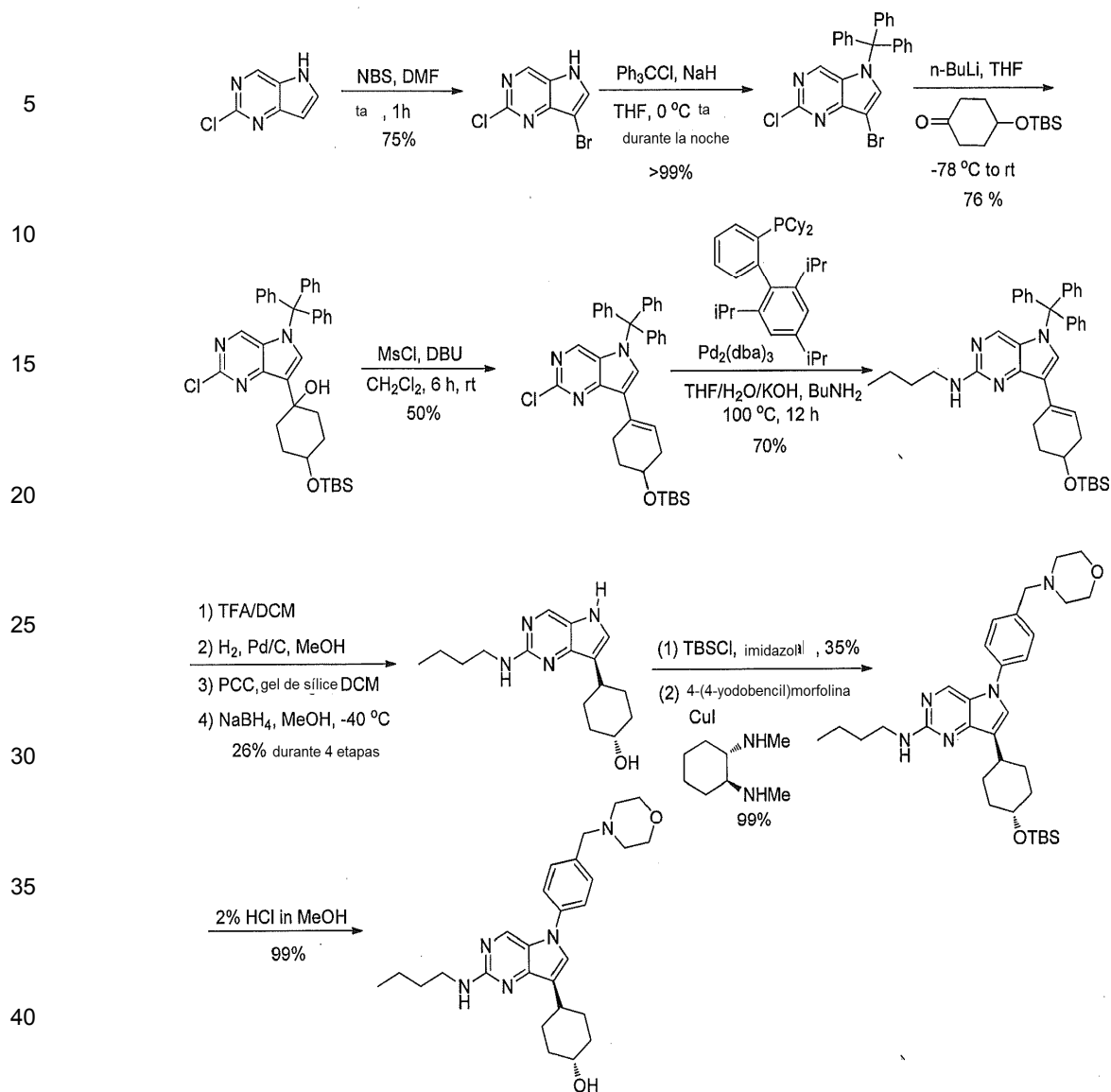
**Ejemplo 4**

60 4-(2-(Butilamino)-5-(4-(morfolinometil)fenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)ciclohexanol

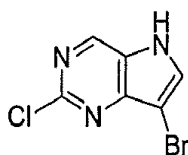
Procedimiento general D:

65





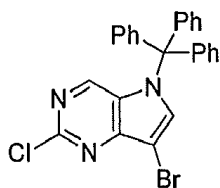
7-Bromo-2-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina



A una solución de 2-cloro-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (1,54 g, 3,61 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NBS (2,00 g, 3,97 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 hora y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa de EtOAc (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se secó, se concentró y se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (1,75 g, 75 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H); MS m/z 234,0 [M+H]<sup>+</sup>.

7-Bromo-2-cloro-5-tritil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina

5

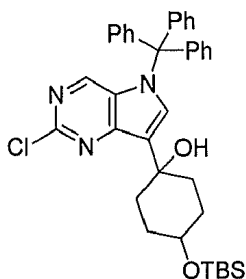


10 A una suspensión de NaH (300 mg, 60% en aceite mineral, 7,5 mmol) en THF (30 ml) se añadió una solución de 7-bromo-2-cloro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina ( 1,16 g, 5,0 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0 °C. Después de 20 minutos, se añadió gota a gota una solución de TrCl (1,674 g, 6 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (2,38 g, 99 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37–7,32 (m, 9H), 7,14–7,11 (m, 6H).

15

4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-cloro-5-tritil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol

20



25

30

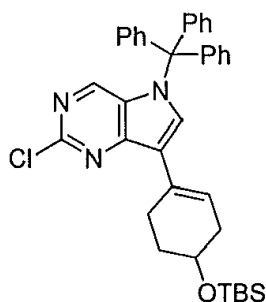
Se añadió una solución de 7-bromo-2-cloro-5-tritil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina (2,00 g, 3,2 mmol) en THF (20 ml) a una solución 2,5 N de BuLi en hexano (2,82 ml, 7,04 mmol) a -78 °C. A continuación se añadió 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohexanona (1,2 ml) después de 15 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas, se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (1,52 g, 76 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, dos isómeros) δ 7,64–7,56 (m, 1H), 7,44–7,41 (m, 1H), 7,35–7,31 (m, 9H), 7,16–7,10 (m, 6H), 3,73–3,68 (m, 1H), 2,55–2,51 (m, 1H), 2,42–2,30 (m, 1H), 2,28–2,19 (m, 1H), 2,07–1,94 (m, 2H), 1,91–1,82 (m, 2H), 1,76–1,62 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

35

40

7-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-1-en-1-il)-2-cloro-5-tritil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidina

45



50

55

Una solución de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-cloro-5-tritil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-7-il)ciclohexanol (1,00 g, 1,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió a MsCl (275 mg, 2,4 mmol) seguido de NEt<sub>3</sub> (808 mg, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (485 mg, 50 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25–7,21 (m, 9H), 7,08–7,05 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 3,90–3,86 (m, 1H), 2,49–2,43 (m, 1H), 2,37–2,28 (m, 1H), 2,19–2,13 (m, 1H), 1,85–1,82 (m, 1H), 1,68–1,62 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

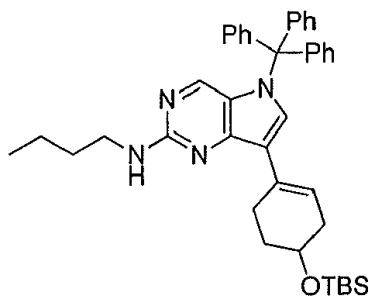
60

N-Butil-7-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohex-1-en-1-il)-5-tritil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-amina

65

5

10



15

20

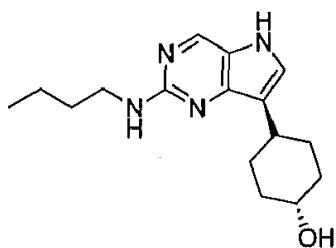
Una solución de 7-(4-(terc-butildimetilsilil) oxi) ciclohex-1-en-1-il)-2-cloro-5-tritil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidina (485 mg, 0,8 mmol) en dioxano (3,0 ml) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (73 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que la solución se volvió transparente. Luego se añadió 2-diciclohexilfosfino-2', 4', 6'-triiopropilbifenilo (152 mg, 0,32 mmol), seguido de la adición de agua (4,0 ml) e hidróxido de potasio (135 mg, 2,4 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas en atmósfera de argón, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (360 mg, 70 %). RMN de  $^1\text{H}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (s, 1H), 7,30–7,28 (m, 9H), 7,19–7,15 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 3,98–3,92 (m, 1H), 3,42–3,37 (dd,  $J_1 = 12$  Hz,  $J_2 = 8$  Hz, 2H), 2,55–2,47 (m, 1H), 2,42–2,32 (m, 1H), 2,28–2,21 (m, 1H), 1,93–1,86 (m, 1H), 1,75–1,70 (m, 2H), 1,69–1,58 (m, 2H), 1,46–1,37 (m, 2H), 0,89 (t,  $J = 4$  Hz, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

25

4-(2-(Butilamino)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il)ciclohexanol

30

35



40

45

50

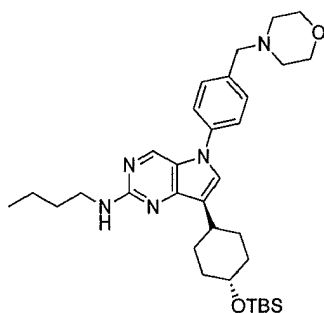
Una solución de N-butil-7-(4-(terc-butildimetilsilil) oxi) ciclohex-1-en-1-il)-5-tritil-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-amina (992 mg, 1,54 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se inactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (6,0 ml) y se añadió Pd / C (44 mg). La mezcla de reacción se agitó luego en la atmósfera de hidrógeno durante 12 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo marrón. Una solución del residuo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió a una mezcla de PCC (665 mg, 3,084 mmol) y gel de sílice (668 mg). Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO para proporcionar el producto deseado 4-(2-(butilamino)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanona (MS  $m/z$  287,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). Una solución de 4-(2-(butilamino)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanona en MeOH (10 ml) se añadió  $\text{NaBH}_4$  (67 mg, 1,71 mmol) lentamente a  $-40$  °C. La reacción se inactivó con agua después de 1 hora y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO para proporcionar el producto deseado que se usó sin purificación adicional. MS  $m/z$  289,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55

60

65

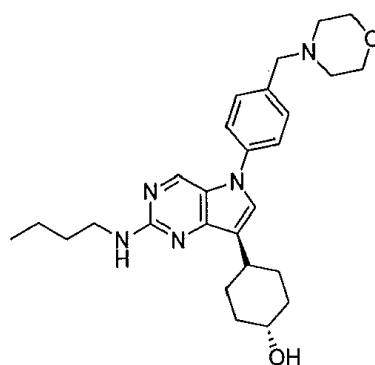
NN-butil-7-(4-(terc-butildimetilsilil) oxi) ciclohexil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-amina



Una solución de 4-(2-(butilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il) ciclohexanol (122 mg, 0,423 mmol) y TBSCl (77 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) se añadió imidazol (44 mg, 0,636 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO para proporcionar el producto deseado, N-butil-7-(4-(terc-butildimetilsilil) oxi) ciclohexil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (59 mg, 0,14653 mmol). MS m/z 403,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Una solución de N-butil-7-(4-(terc-butildimetilsilil) oxi) ciclohexil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (59 mg, 0,14653 mmol) y 4-yodobencil morfolina (67 mg, 0,22 mmol) en NMP (1 ml) se añadió CuI (3 mg, 0,022 mmol) y N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2 mg, 0,044 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 195 °C durante 30 minutos. Luego la reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (85 mg, 99 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,71-3,52 (m, 4H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,61-1,29 (m, 8H), 0,94-0,75 (m, 12 H), 0,00 (s, 6H). MS m/z 578,4 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(2-(Butilamino)-5-(4-(morfolinometil)fenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-il)ciclohexanol



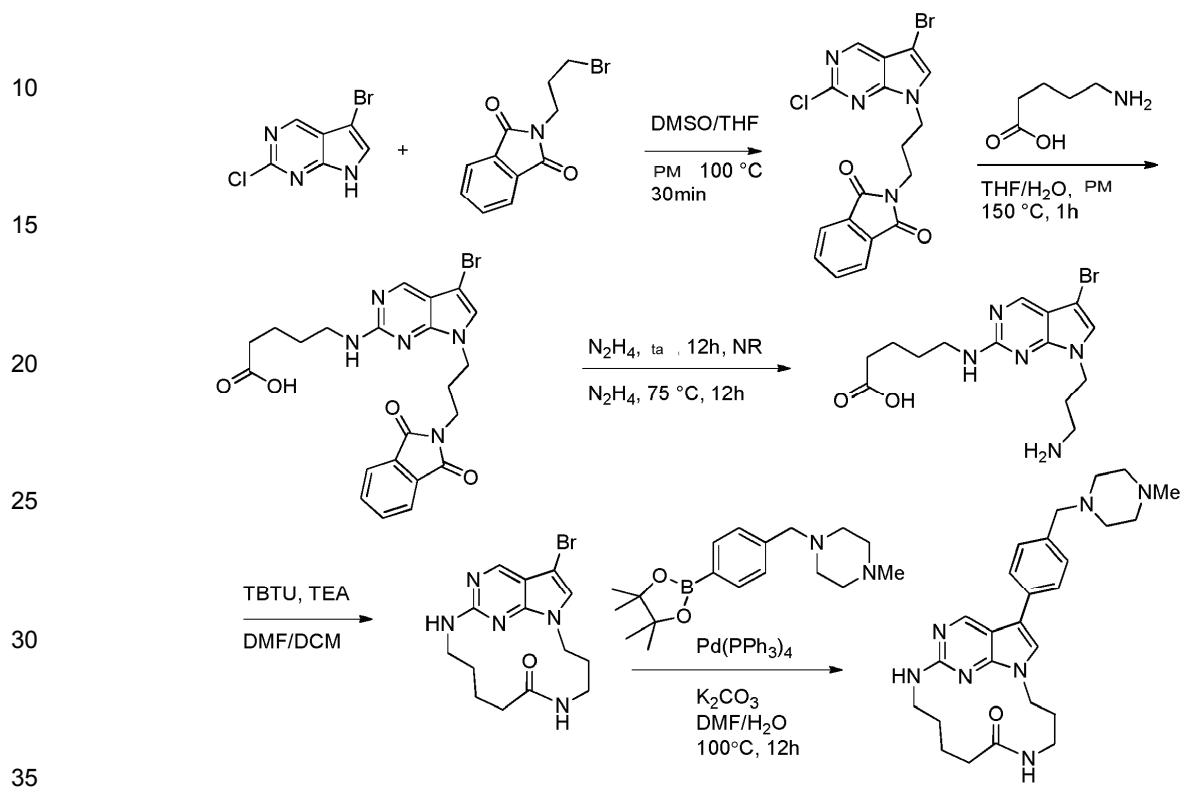
A una solución de N-butil-7-(4-(terc-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-5-(4-(morfolinometil)fenil)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina (084 mg, 0,14653 mmol) in MeOH (3,0 ml) se añadieron 0,15 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (UNC2221A) (68 mg, 99 %). RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,38 (s, 2 H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,48 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,78 (tt, J<sub>1</sub> = 12 Hz, J<sub>2</sub> = 4 Hz, 1H), 2,02 (t, J = 16 Hz, 4H), 1,68-1,57 (m, 4H), 1,43-1,13 (m, 4H), 0,91 (t, J = 8 Hz, 3H). MS m/z 464,3 [M+H]<sup>+</sup>.

La **Tabla 3** describe compuestos preparados siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 4** (Procedimiento general D), usando los reactivos apropiados. (Nota: Cl<sub>50</sub> de Mer: ++++ significa < 10 nM; +++ significa entre 10-100nM, ++ significa entre 100 nM-1 μM; + significa entre 1-30 μM; - significa inactivo.)

45	Estructura	ID del compuesto	Cl <sub>50</sub> de Mer	Datos físicos MS m/z (M+1) o/y RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
50		UNC2421A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,74-3,71 (m, 6H), 3,67-3,63(m, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,86 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,13-2,06 (m, 4H), 1,70-1,67 (m, 4H), 1,47-1,45 (m, 4H), 0,98 (t, J = 8 Hz, 3H); MS m/z 477,0 [M+1] <sup>+</sup> .
60		UNC2433A	++++	RMN de <sup>1</sup> H(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,38 (s, 2 H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,74-1,69 (m, 7H), 1,52-1,50 (m, 5H), 1,04 (t, J = 8 Hz, 3H); MS m/z 512,0 [M+1] <sup>+</sup> .

**Ejemplo de referencia 5**Derivado macrocíclico de 5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

5 Procedimiento general E:

Derivado macrocíclico de 5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina

40 Una suspensión de 5-bromo-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 0,43 mmol), 2-(3-bromopropil) isoindolin-1,3-diona (173 mg, 0,65 mmol) y  $K_2CO_3$  (119 mg, 0,86 mmol) en una mezcla de DMSO y THF (8,0 ml, 1:3, v/v) se calentó a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (35 ml), se lavó con agua (3x) y se concentró para proporcionar el 2-(3-(5-bromo-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propil) isoindolin-1,3-diona (MS  $m/z$  420,05 [M + H]<sup>+</sup>) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de 2-(3-(5-bromo-2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)propil) isoindolin-1,3-diona bruta en una mezcla de THF y agua (10 ml, 3:2, v/v) se añadió ácido 5-aminopentanoico (172,3 mg, 1,47 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en una mezcla de etanol y agua (20 ml, 3:2, v/v) seguido de la adición de hidrazina (1,5 ml). Luego, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar ácido 5-(7-(3-aminopropil)-5-bromo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)pentanoico como un aceite transparente (MS  $m/z$  371,10 [M + H]<sup>+</sup>). Una solución de este aceite transparente en DMF / DCM (120 ml, 2:3, v/v) se añadió TBTU (115 mg) y trietilamina (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. SE eliminó el disolvente y se disolvió el residuo (MS  $m/z$  353,10 [M + H]<sup>+</sup>) en dioxano (6,0 ml) seguido de la adición de éster de pinacol del ácido 4-(4-metilpiperazino) metilfenilborónico (135 mg), 0,43 mmol), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmol),  $K_2CO_3$  (128 mg, 0,93 mmol) y agua (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 15 min, se inactivó con agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (4x), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el producto deseado como Sal de TFA. Esta sal se neutralizó con una solución de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol y se purificó en ISCO para proporcionar el producto deseado (UNC2434A) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,60–7,53 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,47–3,40 (m, 2H), 3,19–3,13 (m, 2H), 2,57–2,46 (m, 6H), 2,42–2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96–1,89 (m, 2H), 1,80–1,71 (m, 2H), 1,71–1,61 (m, 2H); MS  $m/z$  462,30 [M+H]<sup>+</sup>.

65

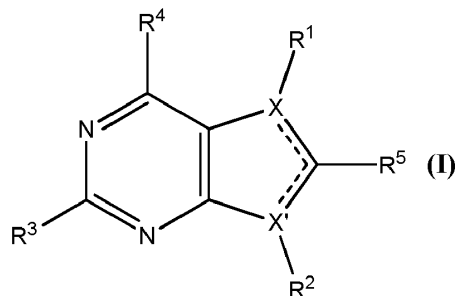
**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de **fórmula I**:

5

10

15



en la que:

20

Uno de X y X' es N y el otro de X y X' es C;

una de las líneas discontinuas en la Fórmula I es un enlace sencillo y la otra de las líneas discontinuas en la Fórmula I es un enlace doble;

R<sup>1</sup> es arilo;

25

R<sup>2</sup> es -R<sup>5a</sup>R<sup>6</sup>, en la que R<sup>5a</sup> es un enlace covalente o alquilo C1 a C3 y R<sup>6</sup> es cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o alquilo, y en el que R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido una vez con amino/hidroxilo;

R<sup>3</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, arilalquilo; cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo y alcóxialquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con amino/hidroxilo;

R<sup>4</sup> es H; y

30

R<sup>5</sup> es H, alquilo inferior, halo o alcoxi inferior, en donde el alquilo inferior es un subconjunto de alquilo que se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y en el que alcoxi inferior es un subconjunto de alcoxi que se refiere a un grupo alquilo inferior adjunto al molécula madre a través de un grupo oxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

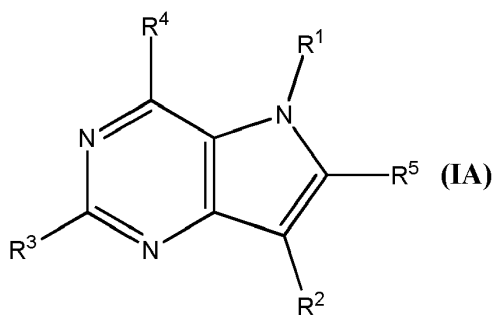
35

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de **Fórmula IA**:

40

45

50



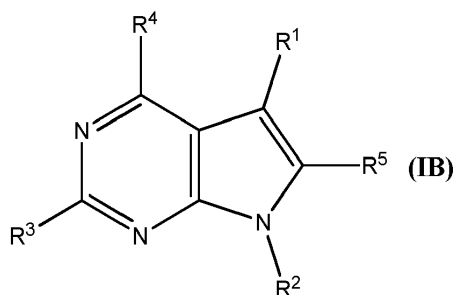
en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de **Fórmula IB**:

55

60

65



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se ha definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1 a 3, en el que R<sup>5a</sup> es un enlace covalente, alquilo C1 a C3 o -CH<sub>2</sub>-.

5. El compuesto de la reivindicación 1 a 4, en el que R<sup>1</sup> es fenilo, fenilo no sustituido o sustituido de 1 a 3 veces con halo, amino, nitro, alquilo, alcoxilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 a 5, en el que R<sup>8</sup> es alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C8, arilalquilo C1-C8.

7. El compuesto de la reivindicación 1 a 6, en el que R<sup>6</sup> es ciclohexilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 a 7, en el que R<sup>7</sup> es H.

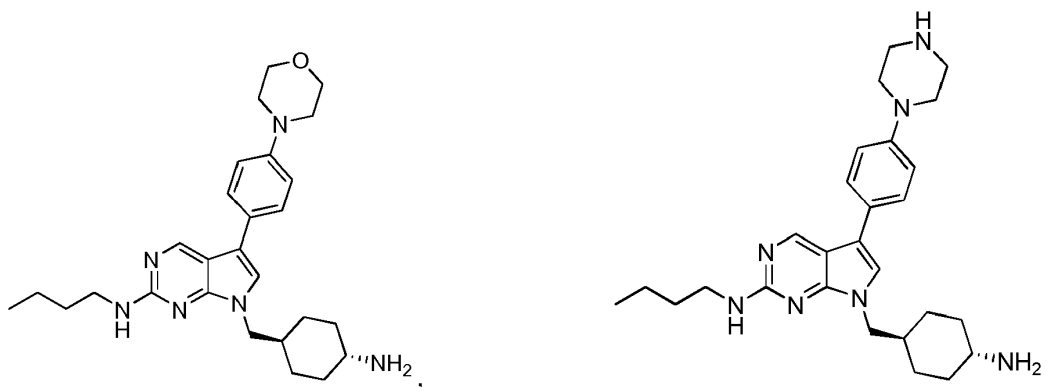
9. El compuesto de la reivindicación 1 a 8, en el que R<sup>8</sup> es alquilo inferior, en el que el alquilo inferior es como se define en la reivindicación 1.

10. El compuesto de la reivindicación 1 a 9, en el que R<sup>7</sup> y/o R<sup>8</sup> están sustituidos una vez, dos veces o tres veces con hidroxilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 a 9, en el que R<sup>7</sup> y/o R<sup>8</sup> no están sustituidos.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la estructura:

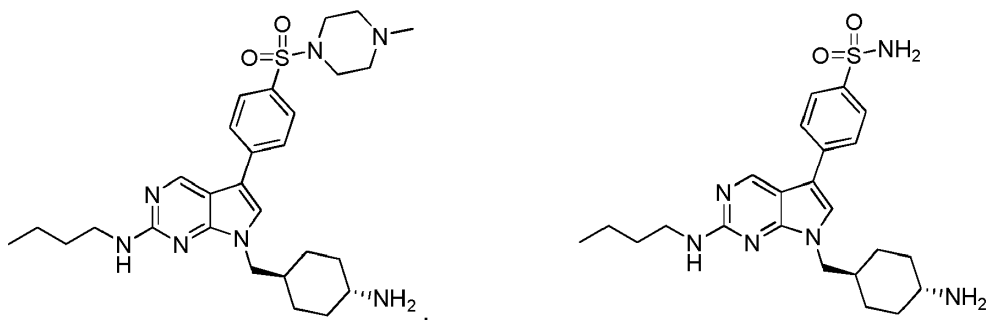
25



30

35

40



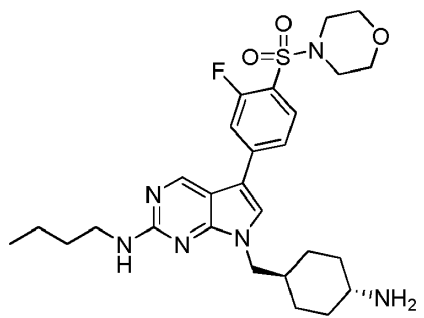
45

50

55

60

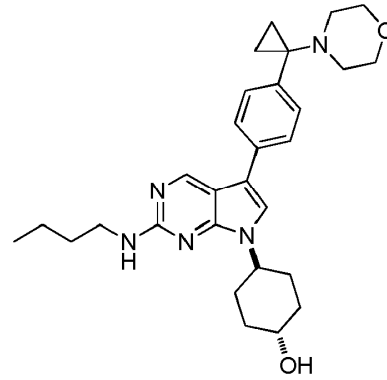
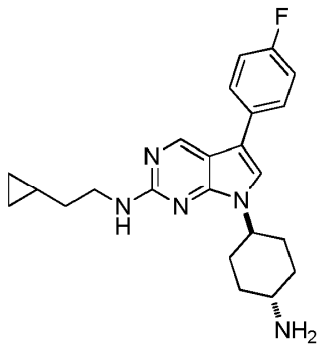
65



5

10

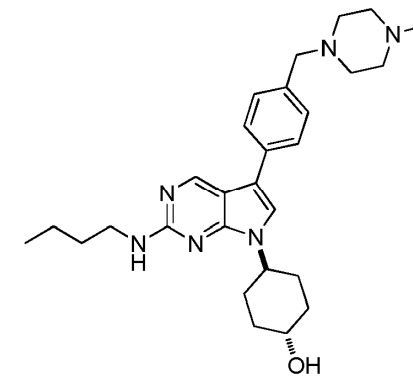
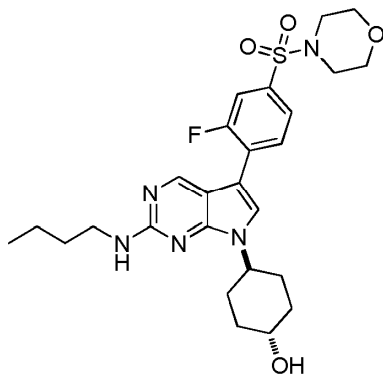
15



20

25

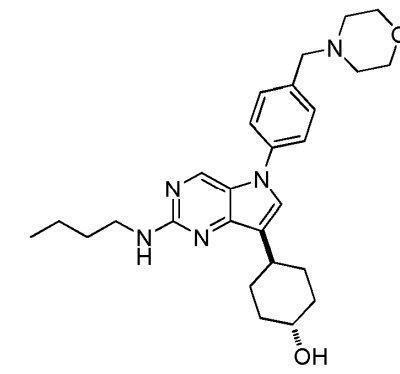
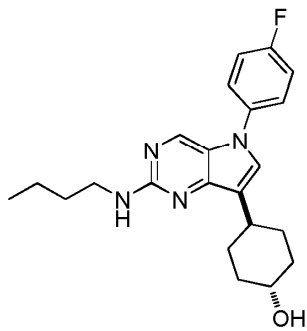
30



35

40

45



50

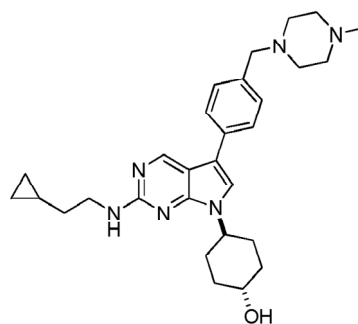
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la estructura:

55

60

65





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 a 11 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 15. Un compuesto de la reivindicación 1 a 11, o la composición de la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de cáncer, por ejemplo en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide, leucemia linfoblástica, melanoma, mama, pulmón, colon, hígado, cáncer gástrico, renal, ovárico, uterino y de cerebro.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65